

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

PCT

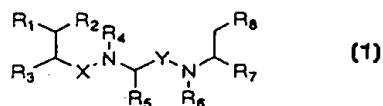
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 <b>C07K 5/078, A61K 38/06</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO00/17231</b>
		(43) 国際公開日 2000年3月30日(30.03.00)
<p>(21) 国際出願番号                            PCT/JP99/05215</p> <p>(22) 国際出願日                            1999年9月24日(24.09.99)</p> <p>(30) 優先権データ          特願平10/307784                            1998年9月24日(24.09.98)                            JP</p> <p>(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）          中外製薬株式会社          (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP]          〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者；および          (75) 発明者／出願人（米国についてのみ）          松岡宏治(MATSUOKA, Hiroharu)[JP/JP]          佐藤 勉(SATO, Tsutomu)[JP/JP]          〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地          中外製薬株式会社内 Sizuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人          社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.)          〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号          新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p style="text-align: center;">添付公開書類 国際調査報告書</p>		

(54) Title: ETHYLAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 エチルアミン誘導体



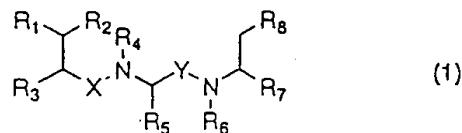
## (57) Abstract

Ethylamine derivatives represented by general formula (1), which act as motilin receptor antagonists and so forth and are therefore useful as drugs; hydrates of the same; pharmaceutically acceptable salts thereof; and drugs containing these compounds as the active ingredient, wherein R<sub>1</sub> is phenyl or the like; R<sub>2</sub> is hydrogen or the like; R<sub>3</sub> is hydrogen or the like; R<sub>4</sub> is hydrogen or the like; R<sub>5</sub> is alkyl or the like; R<sub>7</sub> is hydrogen or the like; and R<sub>8</sub> is a heterocyclic group or the like.

(57)要約

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用なエチルアミン誘導体を提供することである。

本発明により、一般式(1)



(式中、 $\text{R}_1$ はフェニル基など、 $\text{R}_2$ は、水素原子など、 $\text{R}_3$ は水素原子など、 $\text{R}_4$ は水素原子など、 $\text{R}_5$ はアルキル基など、 $\text{R}_7$ は水素原子など、 $\text{R}_8$ は複素環などを表わす。)で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩およびこうした化合物を有効成分として含有する医薬が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SK スロ伐キア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LJ ルクセンブルグ	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	SZ スウェーデン
BF ブルガリア・ファン	GH ガーナ	MC モナコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	ML マリ	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	MN モンゴル	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴー	ID インドネシア	MW マラウイ	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MX メキシコ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	NE ニジェール	US 米国
CM カメルーン	IN インド	NL オランダ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NO ノルウェー	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NZ ニュージーランド	ZA ユーラフリカ共和国
CL キューバ	JP 日本	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KG ギルギスタン	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KP 北朝鮮		
DK デンマーク	KR 韓国		

## 明細書

## エチルアミン誘導体

## 5 技術分野

本発明は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用な、エチルアミン誘導体に関するものである。

## 背景技術

10 消化管ホルモンの1つであるモチリンは、22個のアミノ酸からなる直鎖のペプチドであり、ヒトを含む哺乳動物の消化管運動を調節していることはよく知られている。外因性に与えたモチリンは、ヒトおよびイヌにおいて空腹期伝播性収縮 (Interdigestive Migrating Contractions, IMC) と同様な収縮を引き起こし、胃排出を促進することが報告されている (Itoh et al., Scand. J. Gastroenterol., 11, 93-110 (1976); Peeters et al., Gastroenterology 102, 97-101 (1992))。そのため、モチリニアゴニストであるエリスロマイシン誘導体が消化管運動機能促進剤として開発が進められている (Satoh et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 271, 574-579 (1994); Lartey et al., J. Med. Chem., 38, 1793-1798 (1995); Drug of the Future, 19, 910-912 (1994))。

一方、モチリンレセプターアンタゴニストとしてペプチドおよびポリペプチドの誘導体が報告されている (Depoortere et al., Eur. J. Pharmacol., 286, 241-247 (1995); Poitras et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 205, 449-454 (1994); Takanashi et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 273, 624-628 (1995))。これらは、モチリンの消化管運動に対する作用の研究や、本分野における医薬品の開発

研究において薬理学的なツールとして使用されている。

モチリンレセプターは、十二指腸に主に存在することが知られていたが、最近、下部消化管の大腸にも存在することが認められ(William et al., Am. J. Physiol., 262, G50-G55 (1992))、上部消化管  
5 運動ばかりでなく、下部消化管運動にもモチリンが関与する可能性が示されている。

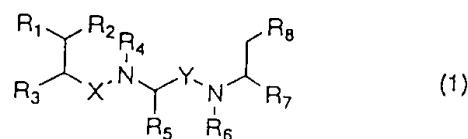
また、下痢症状を示す過敏性腸症候群患者やストレス下の過敏性腸症候群患者  
が高モチリン血症を示すことが報告されており(Preston et al., Gut, 26, 1059-1064 (1985); Fukudo et al.,  
10 Tohoku J. Exp. Med., 151, 373-385 (1987))、本病態に血中モチリンの上昇が関与する可能性が示唆されている。その他にも高モチリン血症が報告されている病態として、クローン病、潰瘍性大腸炎、膀胱炎、糖尿病、肥満、吸収不良症候群、細菌性下痢症、萎縮性胃炎、胃腸切除術後などがある。よって、モチリンレセプターアンタゴニストは、過敏性腸症候群などの血  
15 中モチリンが上昇している病態を改善し得る可能性がある。

#### 発明の開示

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用を有し、医薬として有用な、エチルアミン誘導体を提供することである。

20 本発明者らは、優れたモチリンレセプターアンタゴニスト作用を有する化合物の開発を目的として銳意研究を重ねた結果、一般式(1)で表されるエチルアミン誘導体が、優れたモチリンレセプターアンタゴニストであることを見いだし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式(1)



(式中、R<sub>1</sub>は、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、または、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表す。

R<sub>2</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表す。

R<sub>3</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表す。

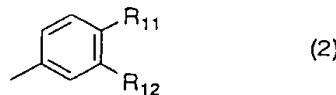
R<sub>4</sub>は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

R<sub>5</sub>は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表す。

R<sub>6</sub>は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表す。

R<sub>7</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、-CO-N(R<sub>9</sub>)R<sub>10</sub>を表す。

R<sub>8</sub>は、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環、または一般式(2)



を表す。

R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>は、同一または異なって、水素原子、または、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。

R<sub>11</sub>は、水酸基、または、ハロゲン原子を表す。

R<sub>12</sub>は、R<sub>11</sub>が水酸基のときは、置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシリル基、炭素数1～5の直鎖も

しくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基を表し、  
R<sub>11</sub>がハロゲン原子のときは、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシル基、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基を表す。

10 Xは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。  
Yは、カルボニル基、または、メチレン基を表す。)  
で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供するものである。  
また、本発明は、一般式(1)で示される化合物を有効成分として含有する医  
15 薬を提供する。さらに、本発明は、上記化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニストを提供する。また、上記化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤も提供する。さらに、上記化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤も提供する。

一般式(1)で示される化合物の定義において、R<sub>1</sub>における、置換基を有して  
いてもよいフェニル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、ア  
ミノ基、カルボキシリル基、メチル基、などが挙げられ、ハロゲン原子、水酸基が  
好ましく、フッ素原子が特に好ましい。  
R<sub>1</sub>における、置換基を有していてもよいフェニル基としては、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよいフェニル基が挙  
げられ、フェニル基、パラーフルオロフェニル基、パラーヒドロキシフェニル基  
が好ましく、フェニル基、パラーフルオロフェニル基が特に好ましい。  
R<sub>1</sub>における、置換基を有していてもよい複素環の複素環としては、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5～10員の単環もしくは縮合環が挙げられ、具体的には、2-ピリジル基、3-

ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソブチリル基、などが挙げられる。

R<sub>1</sub>における、置換基を有していてもよい複素環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、などが挙げられる。

R<sub>1</sub>における、置換基を有していてもよい複素環としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チアゾリル基、2-オキサゾリル基、3-イソブチリル基、などが挙げらる。

R<sub>1</sub>における、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、炭素数4～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

R<sub>1</sub>における、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、炭素数3～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

R<sub>1</sub>は、以上のような定義を有するが、R<sub>1</sub>としては、フェニル基、パラーフルオロフェニル基、パラーヒドロキシフェニル基、2-ピリジル基、2-チアゾリル基、3-イソブチリル基が好ましい。

R<sub>2</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

R<sub>2</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子が挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

R<sub>2</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

R<sub>2</sub>は、以上のような定義を有するが、R<sub>2</sub>としては、水素原子、メチル基が好ましい。

R<sub>3</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

R<sub>3</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖

状のアルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子が挙げられ、フッ素原子が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

R<sub>3</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

R<sub>3</sub>における、置換基を有していてもよいアミノ基の置換基としては、例えば、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が挙げられ、メチル基が好ましい。また、上記アミノ基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

R<sub>3</sub>における、置換基を有していてもよいアミノ基としては、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基が好ましく、アミノ基、メチルアミノ基がさらに好ましく、アミノ基が特に好ましい。

R<sub>3</sub>は、以上のような定義を有するが、R<sub>3</sub>としては、水素原子、アミノ基が好ましい。

R<sub>4</sub>としては、水素原子、メチル基が好ましい。

R<sub>5</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基が好ましい。

R<sub>5</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、パラ-ヒドロキシフェニル基、パラ-フルオロフェニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、ハロゲン原子、などが挙げられ、フェニル基、シクロヘキシル基、フッ素原子が好ましい。

R<sub>5</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロー-2-プロピル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシ

ベンジル基、シクロヘキシリメチル基が好ましい。

$R_5$ における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシリ基が好ましい。

5  $R_5$ における、置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば、水酸基、アミノ基、メチル基、エチル基、ハロゲン原子、などが挙げられる。

$R_5$ における、置換基を有していてもよいフェニル基としては、フェニル基が好ましい。

10  $R_5$ は、以上のような定義を有するが、 $R_5$ としては、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロー-2-プロピル基、シクロヘキシリ基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、シクロヘキシリメチル基が好ましい。

$R_6$ としては、水素原子、メチル基が好ましい。

15  $R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

20  $R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、水酸基、メトキシ基、ハロゲン原子、などが挙げられ、アミノ基が好ましい。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

$R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、アミノメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

25  $R_7$ における、 $-CO-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基が好ましく、メチル基がさらに好ましい。

$R_7$ は、以上のような定義を有するが、 $R_7$ としては、メチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基が好ましい。

$R_8$ における、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環の複素環とし

ては、例えば、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む脂肪族または芳香族の5～10員の単環もしくは縮合環が挙げられ、具体的には、  
 インドール、インドリン、インドリノン、ベンゾフラン、2, 3-ジヒドロベン  
 ソフラン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾリン、チアゾリン、イミダ  
 5 ソール、ピリジン、ピリミジン、などが挙げられ、インドール、インドリン、イ  
 ンドリノン、フラン、ピリジンが好ましい。

$R_8$ における、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環の置換基としては、  
 例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ト  
 リフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基などで例示される、ハロゲン原子や水  
 10 酸基などで置換されていてもよい炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキ  
 ル基、カルボキシル基、カルバモイル基、スルファモイル基、水酸基、などが挙  
 げられ、メチル基、tert-ブチル基が好ましい。また、上記複素環は、1も  
 しくはそれ以上の同一または異なった上記の置換基を有していてもよい。

$R_8$ における、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環としては、3  
 15 -メチルインドール-5-イル基、3, 3-ジメチルインドリン-5-イル基、  
 3, 3-ジメチルインドリノン-5-イル基、5-tert-ブチル-4-カル  
 バモイルフラン-2-イル基、5-tert-ブチル-4-スルファモイルフラン-2-イル基、  
 2-tert-ブチル-ピリジン-4-イル基、5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル基、  
 20 4-カルボキシフラン-2-イル基が好ましい。

$R_8$ における、一般式(2)における $R_{11}$ としては、水酸基、フッ素原子が好  
 ましい。

$R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときの $R_{12}$ における、  
 置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基  
 25 としては、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、具体  
 的には例えば、イソプロピル基、tert-ブチル基が好ましい。

$R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときの $R_{12}$ における、  
 置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニ  
 ル基としては、炭素数3～5の分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

$R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときの $R_{12}$ における、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基のアルキニル基としては、炭素数3～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

$R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときの $R_{12}$ における、  
5 置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、の置換基としては、ハロゲン原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。また、上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していて  
10 もよい。

$R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときの $R_{12}$ における、  
置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、パーフルオロイソプロピル基、1,3-ジフルオロー-2-プロピル基、パーフルオロ-tert-ブチル基が好ましく、パーフルオロイソプロピル基がさらに好ましい。  
15

$R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときの $R_{12}$ における、  
置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、  
1もしくはそれ以上のフッ素原子によって置換された炭素数3～5の分枝鎖状の  
アルケニル基が好ましい。

20  $R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときの $R_{12}$ における、  
置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、  
1もしくはそれ以上のフッ素原子によって置換された炭素数3～5の直鎖もしく  
は分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

25  $R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときおよび $R_{11}$ がハロ  
ゲン原子のときの $R_{12}$ における、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシリ  
基としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ビバ  
ロイル基が好ましい。

$R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ が水酸基のときおよび $R_{11}$ がハロ  
ゲン原子のときの $R_{12}$ における、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキ

ルスルホニル基としては、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基が好ましい。

R<sub>8</sub>における、一般式(2)における、R<sub>11</sub>が水酸基のときおよびR<sub>11</sub>がハロゲン原子のときのR<sub>12</sub>における、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基としては、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、イソプロピルメチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルメチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、sec-ブチルメチルアミノ基、イソブチルアミノ基、イソブチルメチルアミノ基が好ましい。

10 R<sub>8</sub>における、一般式(2)における、R<sub>11</sub>がハロゲン原子のときのR<sub>12</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、具体的には例えば、イソプロピル基、*tert*-ブチル基が好ましい。

15 R<sub>8</sub>における、一般式(2)における、R<sub>11</sub>がハロゲン原子のときのR<sub>12</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、炭素数3～5の分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

20 R<sub>8</sub>における、一般式(2)における、R<sub>11</sub>がハロゲン原子のときのR<sub>12</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、炭素数3～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

25 R<sub>8</sub>における、一般式(2)における、R<sub>11</sub>がハロゲン原子のときのR<sub>12</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、の置換基としては、ハロゲン原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。また、上記アルキル基、アルケニル基、アルケニル基は、1もしくはそれ以上の同一の上記の置換基を有していてもよい。

$R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ がハロゲン原子のときの $R_{12}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、イソプロピル基、tert-ブチル基、パフルオロイソプロピル基、1,3-ジフルオロー-2-プロピル基、パフルオロー-tert-ブチル基が好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

5  $R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ がハロゲン原子のときの $R_{12}$ における、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、置換されていない炭素数3～5の分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

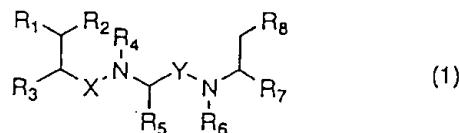
10  $R_8$ における、一般式(2)における、 $R_{11}$ がハロゲン原子の時の $R_{12}$ における、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、置換されていない炭素数3～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

15  $R_8$ は、以上のような定義を有するが、 $R_8$ としては、3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル基、3-ブチリル-4-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-パフルオロイソプロピルフェニル基、3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル基、3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル基、3-メチルインドール-5-イル基、3,3-ジメチルインドリン-5-イル基、3,3-ジメチルインドリノン-5-イル基、5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル基、5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル基、2-tert-ブチル-ピリジン-4-イル基、5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル基、が好ましく、3-ブチリル-4-ヒドロキシフェニル基、3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル基、3-メチルインドール-5-イル基、5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル基がさらに好ましい。

Xは、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

Yは、カルボニル基、メチレン基のいずれも好ましい。

一般式(1)



(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ 、 $\text{R}_8$ 、 $\text{X}$ および $\text{Y}$ は、前記と同じ意味を表す。)で示される化合物としては、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{Phe}$ （3-アセチル-4-ヒドロキシ）- $\text{NH}_2$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{Phe}$ （4-ヒドロキシ-3-プロピオニル）- $\text{NH}_2$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{Phe}$ （4-ヒドロキシ-3-イソブチリル）- $\text{NH}_2$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-[\text{3}-(5-\text{tert-} \text{Bu}-4-\text{F})-\text{NH}_2]$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-[\text{3}-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})-\text{NH}_2]$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-[\text{3}-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})-\text{NH}_2]$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-[\text{3}-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})-\text{NH}_2]$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-[\text{3}-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})-\text{NH}_2]$ が好ましく、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{Phe}$ （4-ヒドロキシ-3-イソブチリル）- $\text{NH}_2$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-[\text{3}-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})-\text{NH}_2]$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-[\text{3}-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})-\text{NH}_2]$ 、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-[\text{3}-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})-\text{NH}_2]$ がさらに好ましい。

塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。

また、本発明の化合物には光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。

本発明の化合物は、水和物として得ることもできる。

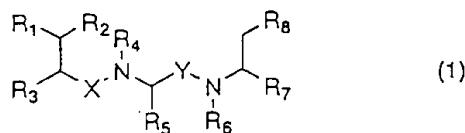
以下、本発明を具体的に説明するが、ペプチドを構成するアミノ酸、保護基により保護されたアミノ酸、保護基、および試薬を下記の略号で表記する。

A l a : アラニン、V a l : バリン、P h e : フェニルアラニン、Z : ベンジル  
 5     オキシカルボニル、B o c : t e r t - プトキシカルボニル、B O P : ベンゾト  
 リアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキ  
 サフルオロホスフェート、P y C I U : クロロ - N, N, N', N' - ピス (テト  
 ラメチレン) ホルムアミジニウム ヘキサフルオロfosフェート、D I C : N,  
 N' - ジイソプロピルカルボジイミド、H O B T : 1 - ヒドロキシベンゾトリア  
 10     ゾール・1水和物、N M M : N - メチルモルホリン、T E A : トリエチルアミン、  
 D I E A : ジイソプロピルエチルアミン、T F A : トリフルオロ酢酸、T H F :  
 テトラヒドロフラン、D M F : N, N - ジメチルホルムアミド、C M P I : 2 -  
 クロロ - 1 - メチルピリジニウム ヨージド

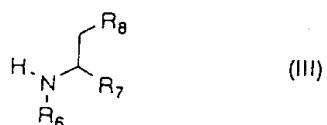
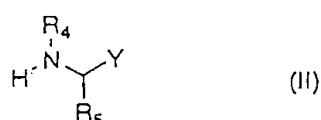
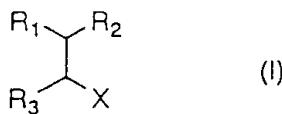
なお、本出願が有する優先権主張の基礎となる出願である日本特許出願平成 1  
 15     0 - 3 0 7 7 8 4 号の明細書に記載の内容は全て引用により本明細書に取り込まれるものとする。

#### 発明を実施するための好ましい形態

##### 一般式 (1)



20     (式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、X およびY は、それぞれ、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、基本的に、結合形成に関する官能基以外の官能基が必要に応じ保護された、下式で示される化合物 (I)、化合物 (II)、化合物 (III)



を結合させて製造することができる。先に化合物（II）と化合物（III）を結合させた後、化合物（I）を結合させて製造することができるし、もしくは、先に化合物（I）と化合物（II）を結合させた後、化合物（III）を結合させて製造することもできる。

5 本発明の化合物の製造は、固相法、液相法のいずれでも行うことができる。固相法で製造を行うには、自動有機合成装置を使用することができるが、マニュアル操作で行うこともできる。

本発明の化合物の製造に使用するアミノ酸は、ほとんどが市販されおり容易に購入可能であるが、市販されていない場合には、一般的によく知られた方法、例 10 えば、Strecker法、Bucherer法、アセトアミドマロン酸エステル法、アミノ基保護グリシンエステルをアルキル化する方法、またはZ- $\alpha$ -ホスホノグリシントリメチルエステル法などにより製造することができる。

化合物（I）は、アミノ基や水酸基などの官能基が存在する場合はそれらが保護されたカルボン酸（Xが $-\text{CO}_2\text{H}$ ）、アルデヒド（Xが $-\text{CHO}$ ）、アルキルハライド（Xが $-\text{CH}_2-\text{Hal}$ ）、スルホナート（Xが $-\text{CH}_2-\text{OSO}_2\text{R}$ ）、などであり、化合物（II）のアミノ基と反応させて結合を形成させることができ

る。

化合物(II)は、ほとんどの場合、 $\alpha$ -アミノ酸から導くことができる誘導体であり、Yはカルボキシル基( $-CO_2H$ )、ホルミル基( $-CHO$ )、ハロメチル基( $-CH_2-Hal$ )、スルホニルオキシメチル基( $RSO_2O-CH_2-$ )、5などである。アミノ基は化合物(I)のXと反応して結合を形成し、Yは化合物(III)のアミノ基と反応して結合を形成する。

化合物(III)は、エチルアミン誘導体であり、R<sub>7</sub>が水素の場合を除いて、アミノ酸から誘導することができる。R<sub>7</sub>が水素の場合には、R<sub>8</sub>-CHOから1炭素増炭反応などを経て得られるR<sub>8</sub>-CH<sub>2</sub>CHOなどに対するアミノ基導入により10製造することができる。化合物(III)のアミノ基は化合物(II)のYと反応して結合を形成する。

XもしくはYがカルボキシル基の場合は、ペプチド合成においてよく知られた方法、例えば、BOPを用いる方法、PyC1Uを用いる方法、プロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBroP)を用いる方法、クロロトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyC1oP)を用いる方法、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1、1、3、3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)を用いる方法、DICを用いる方法、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC1)を用いる方法、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)を用いる方法、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)を用いる方法、それぞれこれらの試薬とHOBTもしくはN-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)と組み合わせて用いる方法、イソブチルクロロホルメートなどを用いる混合酸無水物法、または、カルボキシル基をペンタフルオロフェニルエステル(OPfp)とする方法、カルボキシル基をp-ニトロフェニルエステル(ONp)とする方法、カルボキシル基をN-ヒドロキシスクシンイミドエステル(OSu)とする方法、それぞれこれらとHOBTとを組み合わせて用いる方法、などにより活性化させてアミノ基と縮合させることができる。なお、必要に応じ、TEA、DIEA、NMM、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)などの塩基を添加することにより、反応を促進させることができる。

XもしくはYがメチレン基の化合物は、アルデヒドからはアミノ基との通常の還元的結合形成反応により、ハライドおよびスルホナートからはアミノ基による置換反応により製造することができる。

また、本発明の化合物は、実施例に記載される具体的な製造方法を応用して製  
5 造することもできる。

(実施例)

以下、本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

10 また、本発明化合物の有用性を説明するために、本発明化合物の代表的化合物のモチリンレセプターアンタゴニスト作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。表A-1～A-4に実施例化合物の化学構造式または化学名を示す。

表 A - 1

## 実施例

番号	構造式または化学名
1	Phe-N-Me-Val-Phe(3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH <sub>2</sub>
2	Phe-N-Me-Val-Phe(4-ヒドロキシ-3-フロビオニル)-NH <sub>2</sub>
3	Phe-N-Me-Val-Phe(4-ヒドロキシ-3-イソフチリル)-NH <sub>2</sub>
4	Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-NH <sub>2</sub>
5	Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルイントル-5-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
6	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルイントル-5-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
7	Phe-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH <sub>2</sub>
8	Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe(3-tBu-4-F)-NH <sub>2</sub>
9	Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe(4-ヒドロキシ-3-イソフチリル)-NH <sub>2</sub>
10	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
11	Phe-N-Me-Val-Tyr(3-NMe <sub>2</sub> )-NH <sub>2</sub>
12	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
13	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボモイルフラン-2-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
14	Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-iso-C <sub>4</sub> F <sub>7</sub> )-NH <sub>2</sub>

1	Phe-N-Me-Val-Phe(3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH <sub>2</sub>
2	Phe-N-Me-Val-Phe(4-ヒドロキシ-3-フロビオニル)-NH <sub>2</sub>
3	Phe-N-Me-Val-Phe(4-ヒドロキシ-3-イソフチリル)-NH <sub>2</sub>
4	Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-NH <sub>2</sub>
5	Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルイントル-5-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
6	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(3-メチルイントル-5-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
7	Phe-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH <sub>2</sub>
8	Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe(3-tBu-4-F)-NH <sub>2</sub>
9	Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe(4-ヒドロキシ-3-イソフチリル)-NH <sub>2</sub>
10	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
11	Phe-N-Me-Val-Tyr(3-NMe <sub>2</sub> )-NH <sub>2</sub>
12	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
13	Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボモイルフラン-2-イル)]Ala-NH <sub>2</sub>
14	Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-iso-C <sub>4</sub> F <sub>7</sub> )-NH <sub>2</sub>

表 A - 2

実施例番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

表 A - 3

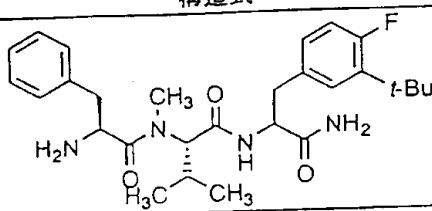
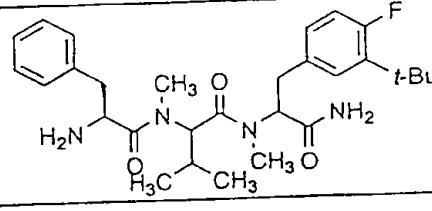
実施例番号	構造式
7	
8	

表 A - 4

実施例番号	構造式
9	
10	
11	
12	
13	
14	

なお、以下の実施例における質量スペクトル（E I - M S）は、島津GCMS - QP 5050 Aを用いて測定した。

NMRは、以下のa法またはb法により測定した。

a法：JEOL JNM-EX-270 (270MHz) を用いて測定。

5 b法：Varian MERCURY 300 (300MHz) を用いて測定。

#### (実施例1)

Phe-N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH<sup>2</sup>

10 (1) N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH<sub>2</sub>の合成

15 L-3-(3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル)アラニン塩酸塩 (J. O  
rg. Chem., 52, 5283 (1987)) 0.40 g (1.54 mmol)  
1、炭酸ナトリウム 0.69 g (6.47 mmol)、1,4-ジオキサン 4  
mL、水 6 mL の混合物に、氷冷下、クロロ炭酸ベンジル 0.26 mL (1.  
85 mmol) を加えた後、室温にて2時間攪拌した。水を加え、塩化メチレン  
で洗浄後、水層を5N HCl水溶液により酸性にし、塩化メチレンで抽出した。  
有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジル  
オキシカルボニル-L-3-(3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル)アラニ  
20 ン 0.37 g (67%)を得た。

上記化合物 0.36 g (1.0 mmol) のDMF 4 mL 溶液に、氷冷下、  
NMM 0.13 mL (1.20 mmol) を加え、続いてクロロ炭酸エチル 0.  
11 mL (1.20 mmol) を加えた。20分間攪拌した後、アンモニアガス  
を25分間吹き込んだ。室温に戻ししばらく放置した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶  
25 液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジルオキシカルボ  
ニル-L-3-(3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル)アラニンアミド 1  
6.2 mg (45%)を得た。

上記化合物 0.16 g (0.449 mmol) の塩化メチレン 2 mL 溶液

に、氷冷下、33%臭化水素-酢酸溶液 2mlを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さ 0.16g、Z-N-Me-Va 1-OH 143mg (0.539mmol)、HOBT 89mg (0.584mmol)、およびNMM 0.074ml (0.674mmol) のDMF 2ml溶液に、氷冷下、D I C 0.091ml (0.584mmol) を加え、室温にて20時間攪拌した後、NMM 0.074ml (0.674mmol) を加え、さらに5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:1:0.1)に付し、Z-N-Me-Va 1-Ph e (3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH<sub>2</sub> 172mg (82%)を得た。

上記化合物 165mg (0.351mmol) の塩化メチレン 2ml溶液に、氷冷下、33%臭化水素-酢酸溶液 2mlを加え、室温にて100分間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=40:1:0.1)に付し、標題化合物 62mg (30%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.71 (3H, d, J=6.9Hz), 0.86 (3H, d, J=6.9Hz), 1.90-2.02 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.76 (1H, d, J=4.6Hz), 3.01 (1H, dd, J=8.1, 14.2Hz), 3.14 (1H, dd, J=6.8, 14.2Hz), 4.69 (1H, dd, J=7.9, 15.2Hz), 5.55 (1H, brs), 6.30 (1H, brs), 6.91 (1H, d, J=8.6Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.61 (1H, d, J=2.0Hz), 7.76 (1H, d, J=8.3Hz), 12.2 (1H, s)

(2) Ph e-N-Me-Va 1-Ph e (3-アセチル-4-ヒドロキシ)

-NH<sub>2</sub>の合成

N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH<sub>2</sub> 60 mg (0. 179 mmol), Boc-Phe-OH 119 mg (0. 447 mol)、およびHOBT 55 mg (0. 358 mmol) のDMF 2ml 溶液に、氷冷下、DIC 0. 056 ml (0. 358 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=60:1:0.1）に付し、Boc-Phe-N-Me-Val-Phe (3-アセチル-4-ヒドロキシ)-NH<sub>2</sub> 63 mg (60%)を得た。

上記化合物 60 mg (0. 103 mmol) の塩化メチレン 1ml 溶液に TFA 0. 5 ml を加え、室温にて15分間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さに4NHC1/1、4-ジオキサン溶液 2ml を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さにエーテルを加え、不溶物を濾取することにより、標題化合物の塩酸塩 50 mg (94%)を得た。

EI-MS : 482 (M<sup>+</sup>-HCl)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.61-0.93 (6H, m)、1.9-2.1 (1H, m)、2.32 (9/5H, s)、2.43 (6/5, s)、2.6-3.1 (3H, m)、3.2-3.7 (2H, m)、3.57 (3H, s)、4.3-4.5 (3H, m)、4.65 (1H, d, J=11.2Hz)、6.71 (1H, d, J=7.6Hz)、6.84 (1H, d, J=8.6Hz)、7.0-7.6 (6H, m)、7.97 (1H, d, J=11.8Hz)、8.29 (3H, brs)、8.77 (1H, brs)、11.8 (1H, s)

25

## (実施例2)

Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH<sub>2</sub>

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロ

ピオニルフェニル) アラニンアミドの合成

L-チロシン 1. 45 g (8. 0 mmol) のニトロベンゼン 30 ml に、無水塩化アルミニウム 4. 23 g (31. 5 mmol) を加え、室温にて40分間攪拌した後、塩化プロピオニル 0. 83 ml (9. 6 mmol) を加え、  
 5 100°Cにて6時間攪拌した。反応液は室温に戻した後、氷水 50 ml と濃塩酸 8 ml の混合物に攪拌下に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した後、減圧下に約20 ml まで濃縮した。濃縮した水層を冰冷し、析出物を濾取し、乾燥することにより、L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル) アラニン塩酸塩 1. 98 g (90%)を得た。

10 上記化合物 1. 98 g (7. 23 mmol)、炭酸ナトリウム 3. 83 g (36. 2 mmol)、1, 4-ジオキサン 12 ml、水 18 ml の混合物に、冰冷下、クロロ炭酸ベンジル 1. 14 ml (7. 96 mmol) を加えた後、室温にて2時間攪拌した。水を加え、塩化メチレンで洗浄後、水層を濃塩酸により酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
 15 減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル) アラニン 1. 75 g (65%)を得た。

上記化合物 1. 75 g (4. 72 mmol) のDMF 15 ml 溶液に、冰冷下、NMM 0. 62 ml (5. 66 mmol) を加え、続いてクロロ炭酸エチル 0. 54 ml (5. 66 mmol) を加えた。25分間攪拌した後、アンモニアガスを40分間吹き込んだ。室温に戻ししばらく放置した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 1. 07 mg (61%)を得た。

NMR (a法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1. 08 (3H, t, J = 7. 3 Hz)、  
 25 2. 70 (1H, dd, J = 11. 2, 13. 2 Hz)、2. 94 - 3. 08 (3H, m)、4. 10 - 4. 14 (1H, m)、4. 93 (2H, dd, J = 12. 0, 20. 3 Hz)、6. 87 (1H, d, J = 8. 3 Hz)、7. 08 (1H, s)、7. 20 - 7. 34 (5H, m)、7. 41 (1H, s)、7. 45 (1H, d, J = 8. 3 Hz) 7. 83 (1H, s)、11. 9 (1H, s)

(2) N-Me-Va1-Ph e (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH<sub>2</sub>の合成

N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル)アラニンアミド 0.50 g (1.35 mmol) のメタノール 1

5 3 ml 溶液に 10% パラジウム-炭素 0.05 g を加え、水素雰囲気下に 2.5 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 20 : 1 : 0.1）に付し、L-3-(4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル)アラニンアミド 0.23 g (72%)を得た。

10 上記化合物 0.22 g (0.931 mmol)、Z-N-Me-Va1-OH 296 mg (1.12 mmol)、およびHOBT 185 mg (1.21 mmol) のDMF 4 ml 溶液に、氷冷下、DIC 0.19 ml (1.21 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン = 2 : 1）に付し、Z-N-Me-Va1-Ph e (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH<sub>2</sub> 0.42 g (93%)を得た。

上記化合物 0.41 g (0.848 mmol) のメタノール 8 ml 溶液に、10% パラジウム-炭素 0.05 g を加え、水素雰囲気下に 2 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮することにより、標題化合物 0.31 g (quant.)を得た。

NMR (a法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.69 (3H, t, J = 6.6 Hz), 0.74 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.57 - 1.70 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.76 (1H, dd, 10.0, 13.5 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 4.3, 13.5 Hz), 3.08 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.60 - 3.68 (1H, m), 4.54 - 4.62 (1H, m), 5.47 (1H, d, J = 6.9 Hz), 6.84 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.

6 Hz)、7.46 (1H, s)、7.78 (1H, d, J = 1.7 Hz)、7.93 (1H, d, J = 8.9 Hz)、11.80 (1H, br s)

(3) Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH<sub>2</sub> (A) および (B) の合成

5 N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH<sub>2</sub> 0.30 g (0.859 mmol) および Boc-Phe-OH 342 mg (1.29 mmol) の塩化メチレン 6 ml 溶液に、氷冷下、BOP 646 mg (1.46 mmol)、続いて TEA 0.30 ml (2.15 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 2 : 1）に付し、Boc-Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH<sub>2</sub> 280 mg (55%)を得た。

10 上記化合物 275 mg (0.461 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に TFA 1.5 ml を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さに飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 40 : 1 : 0.1）に付し、Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-プロピオニル)-NH<sub>2</sub> 138 mg (60%)を得た。しかし、このものはジアステレオアイソマーの混合物だったので、HPLC (HPLC: Gilson 306、カラム: YMC-Pack ODS (120 オングストローム、250 × 20 mm I. D.)、溶出液: 0.1% TFA 蒸留水と 0.1% TFA アセトニトリルでリニアグラジェント(アセトニトリル液 35~50%、45 分間、流速 10 ml/min、280 nm (UV) で検出))によりさらに精製し、流出順に、標題化合物の TFA 塩を (A) : 86 mg および (B) : 27 mg 得た。

15 (A)

20

25

E I-MS : 479 (M<sup>+</sup>-17)

NMR (a法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.74 (3H, d, J=6.3Hz)、0.89 (3H, d, J=6.3Hz)、1.08 (3H, t, J=7.3Hz)、1.91-2.08 (1H, m)、2.39 (3H, s)、2.63 (1H, dd, J=8.4, 13.7Hz)、2.80-3.04 (3H, m)、3.07 (2H, q, J=7.3Hz)、4.32-4.43 (1H, m)、4.64 (1H, d, J=10.9Hz)、6.76-6.90 (2H, m)、7.02-7.50 (6H, m)、7.91 (1H, s)、8.1-8.3 (3H, m)、11.8 (1H, s)

10 (B)

E I-MS : 479 (M<sup>+</sup>-17)

NMR (a法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.56 (9/5H, d, J=6.6Hz)、0.81 (6/5H, d, J=6.6Hz)、0.84 (9/5H, d, J=6.6Hz)、0.97 (6/5H, d, J=6.6Hz)、1.02 (6/5H, d, J=7.3Hz)、1.12 (9/5H, t, J=7.3Hz)、1.95-2.30 (1H, m)、2.5-2.6 (1H, m)、2.7-3.0 (3H, m)、3.10 (2H, q, J=7.3Hz)、4.12 (2/5H, d, J=10.6Hz)、4.35-4.78 (2H, m)、4.51 (3/5H, d, J=10.6Hz)、6.55 (1/2H, d, J=8.3Hz)、6.82-6.95 (3/2H, m)、7.02-7.41 (5H, m)、7.64 (1/2H, s)、7.74 (1/2H, s)、7.87-8.10 (3/2H, m)、8.17 (1H, br s)、8.42 (1/2H, d, J=7.6Hz)、11.6 (2/5H, s)、11.8 (3/5H, s)

25 (実施例3)

Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub>

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニンアミドの合成

L-チロシン 1. 45 g (8. 0 mmol) のニトロベンゼン 35 ml に、無水塩化アルミニウム 4. 23 g (31. 5 mmol) を加え、室温にて45分間攪拌した後、塩化イソブチリル 1. 0 ml (9. 6 mmol) を加え、100°Cにて6時間攪拌した。反応液は室温に戻した後、氷水 50 ml と濃塩酸 8 ml の混合物に攪拌下に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した後、減圧下に濃縮した。濃縮した水層を氷冷し、析出物を濾取し、乾燥することにより、L-3-(4-ヒドロキシフェニル-3-イソブチリル)アラニン塩酸塩 1. 43 gを得た。

上記化合物 1. 40 g (4. 86 mmol)、炭酸ナトリウム 2. 69 g (2. 54 mmol)、1, 4-ジオキサン 12 ml、水 18 ml の混合物に、氷冷下、クロロ炭酸ベンジル 0. 76 ml (5. 35 mmol) を加えた後、室温にて100分間攪拌した。水を加え、塩化メチレンで洗浄後、水層を濃塩酸により酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシフェニル-3-イソブチリル)アラニン 1. 85 gを得た。

上記化合物 1. 78 g (4. 62 mmol) のDMF 15 ml 溶液に、氷冷下、NMM 0. 61 ml (5. 55 mmol) を加え、続いてクロロ炭酸エチル 0. 53 ml (5. 55 mmol) を加えた。30分間攪拌した後、アンモニアガスを30分間吹き込んだ。室温に戻ししばらく放置した後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、標題化合物 0. 40 g (13%、3工程)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 21 (6H, d, J=6. 6 Hz), 3. 05 (2H, d, J=6. 6 Hz), 3. 55 (1H, m), 4. 41 (1H, m), 5. 08 (2H, dd, J=12. 2, 14. 2 Hz), 5. 37 (1H, d, J=7. 9 Hz), 5. 53 (1H, br s), 5. 85 (1H, br s), 6. 92 (1H, d, J=8. 6 Hz), 7. 26-7. 44 (6H, m), 7. 61 (1H, s), 12. 4 (1H, s)

(2) N-Me-Va1-Ph e (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub>の合成

N-ベンジルオキシカルボニル-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニンアミド 0.40 g (1.04 mmol) の塩化メチレン 3 m l 溶液に、氷冷下、33%臭化水素-酢酸溶液 3 m l を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液にメタノールを加え減圧下に留去して得られた残さと、Z-N-Me-Va1-OH 331 mg (1.25 mmol)、HOBT 207 mg (1.35 mmol)、およびNMM 0.29 m l (2.60 mmol) のDMF 5 m l 溶液に、氷冷下、D I C 0.21 m l (1.35 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した後、NMM 0.29 m l (2.60 mmol) を加え、2時間後、Z-N-Me-Va1-OH 160 mg とD I C 0.10 m l を加え、さらに4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2:1）に付し、Z-N-Me-Va1-Ph e (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> 0.45 g (83%、2工程)を得た。

上記化合物 0.43 g (0.865 mmol) のメタノール 8 m l 溶液に、10%パラジウム-炭素 0.06 g を加え、水素雰囲気下に4時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮することにより、標題化合物 0.32 g (quant.)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.71 (3H, t, J=6.6 Hz)、0.86 (3H, d, J=6.9 Hz)、1.24 (6H, d, J=6.9 Hz)、1.93-1.99 (1H, m)、2.31 (3H, s)、2.76 (1H, d, J=4.6 Hz)、3.02 (1H, dd, J=7.7, 14.3 Hz)、3.14 (1H, dd, J=7.1, 14.0 Hz)、3.55-3.65 (1H, m)、4.65 (1H, dd, J=7.7, 15.3 Hz)、5.38 (1H, br s)、6.20 (1H, br s)、6.93 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.35 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz)、7.

7.3 (1H, d, J = 8. 2Hz)、12. 4 (1H, s)

(3) Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub>の合成

N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> 0. 5 31g (0. 853mmol) およびBoc-Phe-OH 340mg (1. 28mmol) の塩化メチレン 7ml 溶液に、氷冷下、BOP 641mg (1. 45mmol)、続いてTEA 0. 30ml (2. 13mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2:1）に付し、Boc-Phe-N-Me-Val-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> 304mg (58%)を得た。

上記化合物 300mg (0. 491mmol) の塩化メチレン 3ml 溶液にTFA 1. 5ml を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液を減圧下に留去して得られた残さに飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=40:1:0. 1）に付し、標題化合物 165mg (66%)を得た。

EI-MS : 510 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 74 (9/5H, d, J = 6. 9Hz)、0. 82 (6/5H, d, J = 6. 6Hz)、0. 90 (6/5H, d, J = 6. 9Hz)、0. 94 (9/5H, d, J = 6. 6Hz)、1. 24 (3H, d, J = 6. 6Hz)、1. 25 (3H, d, J = 6. 6Hz)、2. 20-2. 45 (1H, m)、2. 48-3. 12 (22/5H, m)、2. 72 (9/5H, s)、2. 86 (6/5H, s)、3. 21 (3/5H, dd, J = 4. 7, 13. 7Hz)、3. 53-3. 94 (2H, m)、3. 96 (3/5H, d, J = 10. 9Hz)、4. 39 (2/5H, d, J = 11. 2Hz)、4. 57-4. 66 (1H, m)、

5. 30 (3/5H, br s), 5. 42 (2/5H, br s), 5. 77 (3/  
 5H, br s), 5. 94 (2/5H, br s), 6. 84 (2/5H, d, J=  
 7. 2 Hz), 6. 93 (2/5H, d, J=8. 2 Hz), 6. 95 (3/5H,  
 d, J=8. 6 Hz), 7. 12-7. 35 (6H, m), 7. 60 (3/5H,  
 5 s), 7. 69 (2/5H, s), 9. 28 (3/5H, d, J=7. 9 Hz), 1  
 2. 4 (2/5H, s), 12. 5 (3/5H, s)

## (実施例4)

Phe-N-Me-Va1-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモ  
 10 イル-2-フリル)]Ala-NH<sub>2</sub>

(1) 5-tert-ブチル-4-スルファモイル-フラン-2-カルボン酸  
 メチルエステルの合成

5-tert-ブチル-フラン-2-カルボン酸 メチルエステル 14. 4  
 g のクロロホルム 80m1 溶液に、クロロ硫酸 6. 3m1 を加え、80℃に  
 15 て7時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 8 に調  
 整した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さに塩化チオニル 60m1、  
 DMF 0. 5m1 を加え、80℃にて3時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し  
 た後、得られた残さにクロロホルム 50m1 を加え、冰冷下にアンモニア水 2  
 0m1 を滴下した。反応液を酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、有機  
 20 層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さを  
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=  
 2 : 1）に付し、標題化合物 2. 01g (10%) を得た。

NMR (a法, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 52 (9H, s), 3. 89 (3H, s),  
 4. 91 (2H, br s), 7. 41 (1H, s)

25 (2) 2-tert-ブチル-5-ヒドロキシメチル-フラン-3-スルホン  
 アミドの合成

水素化リチウムアルミニウム 0. 55g、THF 10m1 の懸濁液に、冰  
 冷下、5-tert-ブチル-4-スルファモイル-フラン-2-カルボン酸  
 メチルエステル 1. 90g の THF 20m1 溶液を 35 分間で敵下し、2 時間

攪拌した。反応液をn-ヘキサンで希釈し、飽和塩化アンモニウム水 5mlを加え、セライトろ過した。酢酸エチルで洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付し、標題化合物 1. 5 6.6g (98%)を得た。

NMR (b法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.45 (9H, s), 2.31 (1H, br s), 4.54 (2H, br s), 5.12 (2H, br s), 6.57 (1H, s)

(3) 2-tert-ブチル-5-ホルミルフラン-3-スルホンアミドの合成

2-tert-ブチル-5-ヒドロキシメチルフラン-3-スルホンアミド 0.30g の塩化メチレン 10ml 溶液に、室温下 1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソル-3 (1H)-オン 0.60g を加え、25分間攪拌した。反応液に20%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、標題化合物 2.67mg (90%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.53 (9H, s), 5.18 (2H, br s), 7.51 (1H, s), 9.56 (1H, s)

(4) 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)アクリル酸 メチルエステルの合成

カリウム tert-ブトキシド 130mg の塩化メチレン 1.5ml 懸濁液に、-78℃において(±)-Z-α-ホスホノグリシン トリメチルエステル 3.83mg を加え、20分間攪拌した。2-tert-ブチル-5-ホルミルフラン-3-スルホンアミド 2.67mg の塩化メチレン 4ml 溶液を加え、-78℃で10分間、続いて室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n

－ヘキサン：酢酸エチル＝1：1) に付し、標題化合物 402mg (79%) を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.44 (9H, s), 3.80 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.18 (2H, br s), 6.79 (1H, s), 6.85 7 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.34 (5H, m)

(5) 2-アミノ-3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル) プロピオン酸 メチルエステルの合成

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル) アクリル酸 メチルエステル 402mg のメタノール 5ml 溶液に 20% 水酸化パラジウム-炭素 0.05g を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 100:10:1) に付し、標題化合物 241mg (86%) を得た。

NMR (b法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.43 (9H, s), 2.95 (1H, dd,  $J=15.3, 6.9$ ), 3.04 (1H, dd,  $J=15.3, 5.2$ ), 3.76 (3H, s), 3.77 (1H, m), 6.43 (1H, s)

(6) Z-Phenyl-N-Methyl-Va1-OHの合成

Z-Phenyl-N-Methyl-Va1-OMe 3.39g のジオキサン 40ml 溶液に 2NNaOH 4ml を加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで洗浄した。水層を 10% 塩酸で pH 3 に調整して酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン：メタノール = 95:5) に付し、標題化合物 3.03g (92%) を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.65 (3/4H, d,  $J=6.6$ ), 0.78 (9/4H, d,  $J=6.9$ ), 1.01 (3H, d,  $J=6.6$ ), 2.11 - 2.32 (1H, m), 2.79 (9/4H, s), 2.89 (3/4H, s), 2.90 - 3.16 (2H, m), 4.18 (3/4H, d,  $J=9.6$ ), 4.73 (9/4H, d,  $J=10.6$ ), 4.87 - 5.12 (1H, m), 5.0

7 (2 H, s)、5.71 (9/4 H, d, J=8.6)、5.80 (3/4 H, d, J=8.6)、7.17-7.37 (10 H, m)

(7) Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-OMeの合成

5 Z-Phe-N-Me-Val-OH 359mg、2-アミノ-3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)プロピオン酸 メチルエステル 241mg、HOBT 134mgのDMF 6ml溶液に、氷冷下 DIC 0.13mlを加え、室温にて14.5時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水を加え、エーテルで抽出した。飽和NH<sub>4</sub>Cl水つづいて飽和食塩水で10洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1）に付し、標題化合物の4つのジアステレオアイソマーのうちそれぞれ2つの混合物として、流出順に、(AB) : 176mg (32%) および(CD) : 228mg (41%)を得た。

15 (8) Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-NH<sub>2</sub> (AB) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-OMe (AB) 176mgのメタノール 2ml溶液に、室温下アンモニア水 1mlを加え16.5時間攪拌した。反応液20に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1:3）に付し、標題化合物 120mg (70%)を得た。

25 (9) Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-NH<sub>2</sub> (CD) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-[3-(5-tert-ブチル-4-スルファモイル-2-フリル)]Ala-OMe (CD) 226mgのメタノール 2ml溶液に、室温下アンモニア水 1mlを加え21時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム

で乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=1:4）に付し、標題化合物 175 mg (79%) を得た。

5 (10) Ph e - N - Me - Val - [3 - (5 - t e r t - p r o p y l e n e ) - 4 - s u l f o n y l - 2 - f u r y l ] A l a - N H <sub>2</sub> (A) および (B) の合成

Z - Ph e - N - Me - Val - [3 - (5 - t e r t - p r o p y l e n e ) - 4 - s u l f o n y l - 2 - f u r y l ] A l a - N H <sub>2</sub> (AB) 120 mg のメタノール 1 ml 溶液に 20% 水酸化パラジウム-炭素 0.05 g を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100:10:1）に付し、Ph e - N - Me - Val - [3 - (5 - t e r t - p r o p y l e n e ) - 4 - s u l f o n y l - 2 - f u r y l ] A l a - N H <sub>2</sub> の 2 つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(A) : 37 mg (38%) および (B) : 49 mg (51%) を得た。

15 (A)

E I - MS : 549 (M<sup>+</sup>)

NMR (a 法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.69 (3H, d, J=6.6), 0.92 (3H, d, J=6.3), 1.40 (9H, s), 2.24-2.34 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.81-3.16 (4H, m), 3.72-3.78 (1H, m), 4.00 (1H, b r d, J=10.9), 4.76-4.79 (1H, m), 5.97 (1H, b r s), 6.21 (1H, s), 6.50 (1H, b r s), 7.15-7.30 (5H, m), 9.24 (1H, b r d, J=7.9)

(B)

25 E I - MS : 549 (M<sup>+</sup>)

NMR (a 法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.70 (3H, d, J=6.6), 0.90 (3H, d, J=6.3), 1.39 (9H, s), 2.19-2.23 (1H, m), 2.49-3.17 (4H, m), 2.92 (3H, s), 4.21-4.26 (1H, m), 4.54 (1H, d, J=10.9), 4.78-4.86 (1

H, m)、6. 24 (1H, s)、6. 37 (1H, br s)、6. 56 (1H, br s)、7. 17-7. 34 (5H, m)

(11) Ph e - N - Me - Val - [3 - (5 - t e r t - P h e - 4 - S u l f o a m i l e - 2 - F r i l )] A l a - N H <sub>2</sub> (C) および (D) の合成

5 Z - Ph e - N - Me - Val - [3 - (5 - t e r t - P h e - 4 - S u l f o a m i l e - 2 - F r i l )] A l a - N H <sub>2</sub> (CD) 175mg のメタノール 1  
m l 溶液に 20 % 水酸化パラジウム - 炭素 0. 05 g を加え、水素雰囲気下、  
室温で 19 時間攪拌した。反応液をろ過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶  
媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶  
媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 100 : 10 : 1) に付し、P  
10 he - N - Me - Val - [3 - (5 - t e r t - P h e - 4 - S u l f o a m i l e - 2 - F r i l )] A l a - N H <sub>2</sub> の 2 つのジアステレオアイソマーについて、流出  
順に、(C) : 54mg (39%) および (D) : 60mg (43%) を得た。

(C)

15 EI - MS : 549 (M<sup>+</sup>)

NMR (a 法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 70 (3/2H, d, J = 6. 6), 0.  
16 (3H, d, J = 6. 3), 0. 88 (3/2H, d, J = 6. 3), 1. 3  
6 (9/2H, s), 1. 40 (9/2H, s), 2. 17-2. 28 (1H, m),  
2. 50-3. 16 (4H, m), 2. 70 (3/2H, s), 2. 98 (3/2  
20 H, s), 3. 72-3. 80 (1/2H, m), 3. 89-3. 98 (1H, m),  
4. 29 (1/2H, d, J = 10. 9), 4. 53-4. 61 (1/2H, m),  
4. 76-4. 82 (1/2H, m), 6. 37 (1/2H, s), 6. 41 (1  
H, br s), 6. 49 (1/2H, s), 6. 67 (1/2H, br s), 6. 7  
4 (1/2H, br s), 7. 11-7. 28 (5H, m), 7. 69 (1/2H,  
25 br d, J = 8. 3), 9. 36 (1/2H, br d, J = 7. 6)

(D)

EI - MS : 549 (M<sup>+</sup>)

NMR (a 法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 57 (3H, d, J = 6. 3), 0. 8  
1 (3H, d, J = 6. 3), 1. 41 (9H, s), 2. 05-2. 20 (1H,

m)、2. 68 - 2. 76 (1H, m)、2. 87 (3H, s)、2. 88 - 2. 96 (1H, m)、3. 05 - 3. 10 (2H, m)、3. 97 - 4. 03 (1H, m)、4. 47 (1H, br d, J = 10. 9)、6. 63 - 6. 72 (1H, m)、6. 47 (1H, s)、6. 58 (1H, br s)、6. 81 (1H, br s)、7. 5 13 - 7. 27 (5H, m)、7. 35 (1H, br d, J = 8. 3)

## (実施例 5)

Phe-N-Me-Val-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>

10 (1) 5-カルボエトキシ-3-メチルインドールの合成  
2-ブロモ-4-カルボエトキシ-N-アリルアニリン (J. Org. Chem., 45, 2710 (1980)) 650mg (2. 29mmol) のアセトニトリル 10ml 溶液に、テトラキス(トリフェニルfosfin)パラジウム(0) 132mg (0. 114mmol)、酢酸パラジウム(II) 25. 15 7mg (0. 114mmol) およびTEA 0. 413ml (2. 98mmol) を加え、封管中で100度で終夜攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、標題化合物 340mg (73%)を得た。

20 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 43 (3H, t, J = 7. 2Hz)、2. 37 (3H, s)、4. 41 (2H, q, J = 7. 2Hz)、7. 03 (1H, s)、7. 34 (1H, d, J = 8. 6Hz)、7. 91 (1H, dd, J = 1. 3, 8. 6Hz)、8. 08 (1H, br s)、8. 36 (1H, s)

(2) 5-カルボエトキシ-3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドールの合成  
5-カルボエトキシ-3-メチルインドール 601mg (2. 96mmol) のDMF溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 178mg (4. 45mmol) および2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリド 971mg (4. 44mmol) を加えた。氷冷下、30分間攪拌した後、反応液に飽和NH<sub>4</sub>C

1 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）に付し、標題化合物 1. 02 g (90%) を得た。

5 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 40 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 29 (3H, s), 2. 32 (3H, s), 2. 52 (6H, s), 4. 38 (2H, q, J=6. 9 Hz), 6. 95 (2H, s), 7. 35 (1H, s), 7. 41 (1H, d, J=8. 9 Hz), 7. 90 (1H, dd, J=1. 4, 8. 9 Hz), 8. 24 (1H, s)

10 (3) 5-プロモメチル-3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドールの合成

水素化リチウムアルミニウム 223 mg (5. 88 mmol) のTHF 10 mL 溶液に、氷冷下、5-カルボエトキシ-3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール 1. 13 g (2. 94 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、2N HCl 水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化メチレン 20 mL 溶液とし、氷冷下、トリフェニルホスфин 1. 06 g (4. 04 mmol) および四臭化炭素 1. 34 g (4. 04 mmol) を加え、1時間攪拌した。減圧下に反応液を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）に付し、標題化合物 1. 12 g (94%) を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 2. 27 (3H, s), 2. 29 (3H, s), 2. 54 (6H, s), 4. 61 (2H, s), 6. 96 (2H, s), 7. 20-7. 38 (3H, m), 7. 52 (1H, s)

(4) N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]アラ-OEt の合成

カリウムt-ブトキシド 403 mg (3. 59 mmol) のTHF 15 mL

1 溶液に、窒素雰囲気下、-78°CでN-[ビス(メチルチオ)メチレン]グリシンエチルエステル (Angew. Chem. Internat. Edit., 14, 426 (1975)) 743mg (3.59mmol) のTHF 6ml溶液を加え、15分間攪拌した。さらに、5-ブロモメチル-3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール 1.12g (2.76mmol) のTHF 6ml溶液を加え、室温として3時間攪拌した。氷冷下、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)に付し、標題化合物 1.41g (96%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.52 (6H, s), 3.17 (1H, d, J=6.3Hz), 3.26 (1H, d, J=6.3Hz), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 4.58 (1H, t, J=6.3Hz), 6.94 (2H, s), 7.06 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, s)

(5) N-Me-Va1-[3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-NH<sub>2</sub>の合成  
N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]Ala-OEt 1.41g (2.65mmol)の1,4-ジオキサン 25ml溶液に、2N塩酸 1.5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化メチレン 30ml溶液とし、氷冷下、Z-N-Me-Va1-OH 912mg (3.44mmol)、BOP 1.52g (3.44mmol) およびDIEA 0.600ml (3.44mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2) に付し、Z-N-Me-Va  
1-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)  
インドール-5-イル]] Ala-OEt 1. 32 g (74%)を得た。

上記化合物 1. 32 g (1. 96 mmol) のメタノール 20 ml 溶液に、  
5 濃アンモニア水溶液 10 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を留去した後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム: メタノール=20:1) に付し、Z  
-N-Me-Va 1-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベン  
10 ゼンスルホニル) インドール-5-イル]] Ala-NH<sub>2</sub> 690 mg (55%)  
を得た。

上記化合物 690 mg (1. 07 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、  
10% パラジウム-炭素 200 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に滤液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム: メタノール=10:1) に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーそれぞれについて、流出順に、(A): 275 mg (50%) および (B): 228 mg (42%)を得た。

(A)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0. 56 (3H, d, J=6. 9 Hz)、0.  
20 75 (3H, d, J=6. 9 Hz)、1. 80-1. 96 (1H, m)、2. 24  
(3H, s)、2. 27 (3H, s)、2. 29 (3H, s)、2. 52 (6H, s)、  
2. 71 (1H, d, J=4. 6 Hz)、3. 06-3. 30 (2H, m)、4.  
58-4. 70 (1H, m)、5. 29 (1H, br s)、6. 13 (1H, br  
s)、6. 94 (2H, s)、7. 07 (1H, d, J=7. 9 Hz)、7. 29 (1  
25 H, s)、7. 35 (1H, s)、7. 68 (1H, d, J=7. 9 Hz)

(B)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0. 82 (3H, d, J=6. 9 Hz)、0.  
91 (3H, d, J=6. 9 Hz)、1. 89 (3H, s)、1. 90-2. 08  
(1H, m)、2. 25 (3H, s)、2. 27 (3H, s)、2. 29 (3H, s)、

2. 50 (6H, s)、2. 63 (1H, d, J=4. 0 Hz)、3. 04-3. 32 (2H, m)、4. 56-4. 70 (1H, m)、5. 26 (1H, br s)、6. 27 (1H, br s)、6. 94 (2H, s)、7. 07 (1H, d, J=7. 9 Hz)、7. 29 (1H, s)、7. 36 (1H, s)、7. 62 (1H, d, J=7. 9 Hz)

5 = 7. 9 Hz)

(6) Ph-e-N-Me-Va1-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]  
A1a-NH<sub>2</sub> (A) の合成

N-Me-Va1-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] A1a-NH<sub>2</sub> (A) 275 mg (0. 537 mmol) の塩化メチレン 4ml および DMF 1ml の混合溶液に、  
10 氷冷下、Boc-Ph-e-OH 214 mg (0. 806 mmol)、BOP 356 mg (0. 806 mmol) および DIEA 0. 140 ml (0. 804 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
15 下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1）に付し、Boc-Ph-e-N-Me-Va1-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] A1a-NH<sub>2</sub> (A) 185 mg (45%)を得た。

20 上記化合物 153 mg (0. 202 mmol) の TFA 0. 5ml 溶液に、チオアニソール 0. 067 ml (0. 571 mmol) のメタンスルホン酸 0. 335 ml 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、  
25 標題化合物 55. 2 mg (57%)を得た。

E I-MS : 477 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 74 (2H, d, J=6. 6 Hz)、0. 80 (1H, d, J=6. 6 Hz)、0. 92 (2H, d, J=6. 6 Hz)、0.

9.4 (1H, d, J=6.6 Hz), 2.32 (1H, s), 2.34 (2H, s),  
 2.40-2.62 (1H, m), 2.72 (2H, s), 2.78 (1H, s),  
 3.02-3.28 (2H, m), 3.50 (2/3H, dd, J=4.3, 8.  
 9 Hz), 3.73 (1/3H, dd, J=5.3, 8.2 Hz), 3.94 (2  
 5 /3H, d, J=10.9 Hz), 4.52 (1/3H, d, J=10.9 Hz),  
 4.62-4.80 (1H, m), 5.23 (1H, brs), 5.68 (1/3  
 H, brs), 5.79 (2/3H, brs), 6.90-7.60 (9H, m),  
 7.78 (1/3H, brs), 7.98 (2/3H, brs), 9.06 (2/  
 3H, d, J=7.6 Hz)

10 (7) Phe-N-Me-Va1-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]  
 Ala-NH<sub>2</sub> (B) の合成

N-Me-Va1-[3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベン  
 ゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-NH<sub>2</sub> (B) 220 mg (0.  
 430 mmol) のDMF 3ml 溶液に、氷冷下、Boc-Phe-OH 1  
 15 71 mg (0.645 mmol)、DIC 99.8 ml (0.645 mmol)  
 およびHOBT 98.8 mg (0.645 mmol) を加え、室温にて終夜攪  
 拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。  
 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:  
 20 1)に付し、Boc-Phe-N-Me-Va1-[3-[3-メチル-1-(2,  
 4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-NH  
<sub>2</sub> (B) を含む混合物 204 mgを得た。

上記混合物 204 mg のTFA 1.5 ml 溶液に、チオアニソール 0.  
 158 ml (1.35 mmol) のメタンスルホン酸 0.79 ml 溶液を加え、  
 25 室温にて1時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO<sub>3</sub>水を加え、クロロホルムで  
 抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
 下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開  
 溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、標題化合物 25.7 m  
 g (13%)を得た。

E I -MS : 477 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.75 (3/2H, d, J=6.6 Hz), 0.80 (3/2H, d, J=6.6 Hz), 0.81 (3/2H, d, J=6.6 Hz), 0.88 (3/2H, d, J=6.6 Hz), 2.24 (3/2H, s), 5 2.31 (3/2H, s), 2.48-2.80 (1H, m), 2.80 (3/2H, s), 2.92 (3/2H, s), 2.90-3.30 (2H, m), 3.62 (1/2H, dd, J=4.6, 8.5 Hz), 3.84 (1/2H, dd, J=5.3, 8.2 Hz), 3.94 (1/2H, d, J=10.9 Hz), 4.37 (1/2H, d, J=10.9 Hz), 4.60-4.76 (1H, m), 5.10 7 (1H, br s), 5.56 (1/2H, br s), 5.77 (1/2H, br s), 6.50 (1/2H, d, J=8.8 Hz), 6.92-7.44 (9H, m), 7.85 (1H, d, J=6.9 Hz), 9.11 (1/2H, d, J=7.9 Hz)

15 (実施例6)

Phe-N-Me-Va1-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>

(1) N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]]Ala-OEtの合成  
 20 N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]Ala-OEt 1.41g (2.65mmol) の1,4-ジオキサン 25mL 溶液に、2N塩酸 1.5mL を加え、室温にて終夜攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化メチレン 20mL 溶液とし、氷冷下、TEA 0.407mL (2.93mmol) およびクロロ炭酸ベンジル 0.418mL (2.93mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得ら

れた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4）に付し、Z-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Al a-OEt 880mg (64%)を得た。

5 Z-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Al a-OEt 870mg (1.55mmol) のDMF 15ml溶液に、氷冷下、60%水素化ナトリウム 80.8mg (2.02mmol) およびヨウ化メチル 0.125ml (2.02mmol) を加え30分間攪拌した。反応液に飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4）に付し、Z-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Al a-OEt 771mg (86%)を得た。

10 上記化合物 770mg (1.34mmol) のメタノール 10ml溶液に、10%パラジウム-炭素 150mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 592mg (100%)を得た。

15 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.12 (3H, t, J=7.2Hz), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.53 (6H, s), 3.00 (1H, d, J=6.9Hz), 3.43 (1H, t, J=6.9Hz), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 6.94 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.32 (3H, m)

(2) Z-Phenyl-N-Me-Va1-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Al a-NH<sub>2</sub>の合成

N-Me-[3-[3-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Al a-OEt 0.34g (0.77mmol) の塩化メチレン 12ml溶液に、氷冷下、Z-Phenyl-N-Me-Va1

–OH 0.48 g (1.16 mmol)、PyCIU 0.37 g (1.16 mmol)、およびDIEA 0.40 ml (2.31 mmol)を加え、室温として終夜攪拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n–ヘキサン=1:2）に付し、Z–Phenyl–N–Me–Val–N–Me–[3–[3–メチル–1–(2,4,6–トリメチルベンゼンスルホニル)インドール–5–イル]] Alfa–OEt 491 mg (76%)を得た。

上記化合物 568 mg (0.679 mmol) の 1, 4–ジオキサン 5 ml 溶液に、2 N NaOH 水溶液 1 ml を加え、50 度にて 3 時間攪拌した。氷冷下、2 N 塩酸水溶液を加えて酸性とした後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを THF 7 ml 溶液とし、氷冷下、NMM 0.097 ml (0.88 mmol) および クロロ炭酸エチル 0.084 ml (0.88 mmol) を加え、30 分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバーリングさせながらさらに 30 分間攪拌した。室温にして放置後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n–ヘキサン=1:1）に付し、標題化合物の 4 つのジアステレオアイソマーのうちそれぞれ 2 つの混合物として、流出順に、(AB) : 236 mg (43%) および (CD) : 260 mg (47%)を得た。

(3) Phenyl–N–Me–Val–N–Me–[3–[3–メチル–1–(2,4,6–トリメチルベンゼンスルホニル)インドール–5–イル]] Alfa–NH<sub>2</sub> (A) および (B) の合成

Z–Phenyl–N–Me–Val–N–Me–[3–[3–メチル–1–(2,4,6–トリメチルベンゼンスルホニル)インドール–5–イル]] Alfa–NH<sub>2</sub> (AB) 230 mg (0.285 mmol) のメタノール 3 ml 溶液に 10% パラジウム–炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に滤液を濃縮し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマ

トグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、 $\text{Ph}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-[3-[3-\text{メチル}-1-(2,4,6-\text{トリメチルベンゼンスルホニル})\text{インドール}-5-\text{イル}]]\text{Ala}-\text{NH}_2$ の2つのジアステレオアイソマーをそれぞれ流出順に、(A) : 78.7 mg (41%) および (B) : 82.2 mg (43%) を得た。

(4)  $\text{Ph}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-[3-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})]\text{Ala}-\text{NH}_2$  (A) の合成

$\text{Ph}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-[3-[3-\text{メチル}-1-(2,4,6-\text{トリメチルベンゼンスルホニル})\text{インドール}-5-\text{イル}]]\text{Ala}-\text{NH}_2$

(A) 78.2 mg (0.116 mmol) の TFA 0.5 ml 溶液に、氷冷下、チオアニソール 0.05 ml のメタンスルホン酸 0.2 ml 溶液を加え、1時間攪拌した。氷冷下、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、標題化合物 34.5 mg (61%) を得た。

EI-MS : 491 ( $\text{M}^+$ )

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.35 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ )、0.75 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ )、2.04-2.18 (1H, m)、2.28 (3H, s)、2.62 (1H, dd,  $J=7.3, 13.5\text{Hz}$ )、2.90-3.12 (2H, m)、2.94 (3H, s)、3.03 (3H, s)、3.48 (1H, dd,  $J=6.3, 13.5\text{Hz}$ )、3.90 (1H, dd,  $J=6.3, 7.3\text{Hz}$ )、4.82 (1H, d,  $J=10.7\text{Hz}$ )、5.12 (1H, brs)、5.51 (1H, dd,  $J=6.0, 10.2\text{Hz}$ )、6.09 (1H, brs)、6.92 (1H, s)、7.03 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )、7.14-7.38 (6H, m)、7.79 (1H, s)

(5)  $\text{Ph}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-[3-(3-\text{メチルインドール}-5-\text{イル})]\text{Ala}-\text{NH}_2$  (B) の合成

$\text{Ph}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-[3-[3-\text{メチル}-1-(2,4,$

6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] A1a-NH<sub>2</sub>  
 (B) 81.6 mg (0.121 mmol) の TFA 0.5 ml 溶液に、氷  
 冷下、チオアニソール 0.05 ml のメタンスルホン酸 0.2 ml 溶液を加  
 え、1時間攪拌した。氷冷下、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水を加え、クロロホルムで抽出  
 5 し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に  
 溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶  
 媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、標題化合物 35.6 mg  
 (60%) を得た。

E I-MS : 491 (M<sup>+</sup>)

10 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.28 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.  
 56 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.96-2.08 (1H, m), 2.28  
 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 2.92-3.24 (2H, m),  
 2.95 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J=6.  
 2, 14.5 Hz), 3.92 (1H, dd, J=6.2, 6.6 Hz), 4.7  
 15 6 (1H, d, J=10.9 Hz), 5.23 (1H, br s), 5.53 (1H,  
 dd, J=6.0, 10.2 Hz), 6.25 (1H, br s), 6.93 (1H,  
 s), 7.04 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.14-7.40 (6H, m),  
 7.81 (1H, s)  
 (6) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,  
 20 4,6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] A1a-NH  
<sub>2</sub> (C) および (D) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,  
 4,6-トリメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] A1a-NH  
<sub>2</sub> (CD) 251 mg (0.311 mmol) のメタノール 3 ml 溶液に 1  
 25 0%パラジウム-炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌し  
 た。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマ  
 トグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、Phe  
 -N-Me-Val-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,4,6-ト  
 リメチルベンゼンスルホニル) インドール-5-イル]] A1a-NH<sub>2</sub> の 2 つの

ジアステレオアイオソマーをそれぞれ流出順に、(C) : 91.6 mg (44%) および (D) : 69.1 mg (33%) を得た。

(7) Phe-N-Me-Va1-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-イル)] Ala-NH<sub>2</sub> (C) の合成

5 Phe-N-Me-Va1-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-NH<sub>2</sub>  
 (C) 78.2 mg (0.116 mmol) の TFA 0.5 ml 溶液に、氷冷下、チオアニソール 0.05 ml のメタンスルホン酸 0.2 ml 溶液を加え、1時間攪拌した。氷冷下、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、標題化合物 35.1 mg (53%) を得た。

EI-MS : 491 (M<sup>+</sup>)

15 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.38 (3/5H, d, J=6.6 Hz), 0.72-0.80 (3H, m), 0.94 (12/5H, d, J=6.3 Hz), 2.08-2.14 (2H, m), 2.18 (12/5H, s), 2.28 (3/5H, s), 2.39 (12/5H, s), 2.56-3.18 (2H, m), 2.84 (12/5H, s), 3.02 (3/5H, s), 3.06 (3/5H, s),  
 20 3.30-3.42 (4/5H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.86-3.92 (1/5H, m), 4.99 (1/5H, d, J=10.6 Hz), 5.07 (4/5H, d, J=10.5 Hz), 5.25 (4/5H, br s), 5.64 (4/5H, dd, J=6.0, 10.8 Hz) 6.04 (4/5H, br s), 6.74 (1H, s), 6.92-7.52 (8H, m)

25 (8) Phe-N-Me-Va1-N-Me-[3-(3-メチルインドール-5-イル)] Ala-NH<sub>2</sub> (D) の合成

Phe-N-Me-Va1-N-Me-[3-[3-メチル-1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニル)インドール-5-イル]] Ala-NH<sub>2</sub>  
 (D) 68.6 mg (0.102 mmol) の TFA 0.5 ml 溶液に、氷

冷下、チオアニソール 0. 05 ml のメタンスルホン酸 0. 2 ml 溶液を加え、1時間攪拌した。氷冷下、飽和 NaHCO<sub>3</sub>水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、標題化合物 38. 7 mg (77%)を得た。

E I - MS : 491 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.08 (1H, d, J=6.6 Hz), 0.44 (1H, d, J=6.6 Hz), 0.53 (2H, d, J=6.6 Hz), 0.87 (2H, d, J=6.6 Hz), 2.02-2.26 (4/3H, m), 2.21 (2H, s), 2.26 (2H, s), 2.33 (1H, s), 2.47 (2/3H, dd, J=8.2, 13.8 Hz), 2.64-2.82 (1H, m), 2.91 (1H, s), 2.97 (2H, s), 2.94-3.22 (7/3H, m), 3.36 (2/3H, dd, J=5.6, 15.2 Hz) 3.90-3.98 (1/3H, m), 4.78 (1/3H, d, J=10.6 Hz), 5.00-5.08 (1H, m), 5.20-5.32 (1H, m), 5.58 (2/3H, dd, J=5.6, 11.2 Hz), 6.02 (2/3H, brs), 6.94-7.48 (9H, m), 7.84 (1/3H, brs), 8.04 (2/3H, brs)

20 (実施例7)

Phe-N-Me-Val-Phe (3-tert-Bu-4-F)-NH<sub>2</sub>

(1) 3-tert-ブチル-4-フルオロトルエン

塩化アルミニウム 8.1 g (60.7 mmol) の二硫化炭素 60 ml 溶液に、4-フルオロトルエン 6.0 g (54.5 mmol) を加え、氷冷下 tert-ブチルクロリド 6.0 ml (54.5 mmol) を加え10分間攪拌した。反応液を氷水にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン）に付し、標題化合物 5.92 g (63%)を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1. 36 (9H, s)、2. 30 (3H, s)、6. 87 (1H, dd,  $J=12.2, 8.3\text{Hz}$ )、6. 93-7. 08 (2H, m)

(2) 3-tert-ブチル-4-フルオロベンジルプロミドの合成

5 3-tert-ブチル-4-フルオロトルエン 5. 92 g (34. 4mmol) の四塩化炭素 60ml 溶液に、N-プロモはく酸イミド 6. 1 g (34. 4mmol)、25%含水過酸化ベンゾイル 1. 1 g (3. 44mmol) を加え、加熱還流下30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さにn-ヘキサンを加え不溶物を濾別した。濾液を減圧下溶媒を留去し、得られた残さ10 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン) に付し、標題化合物 7. 01 g (83%)を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1. 38 (9H, s)、4. 48 (2H, s)、6. 96 (1H, dd,  $J=12.2, 8.3\text{Hz}$ )、7. 17-7. 24 (1H, m)、7. 30 (1H, dd,  $J=7.6, 2.3\text{Hz}$ )

15 (3) 3-tert-ブチル-4-フルオロベンジルヨージドの合成

3-tert-ブチル-4-フルオロベンジルプロミド 1. 49 g (6. 08mmol) のアセトン 50ml 溶液に、ヨウ化ナトリウム 9. 1 g (60. 8mmol) を加え、室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、n-ヘキサンで抽出した。有機層を、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラム20 クロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン) に付し、標題化合物 1. 18 g (66%)を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1. 37 (9H, s)、4. 44 (2H, s)、6. 91 (1H, dd,  $J=12.2, 8.3\text{Hz}$ )、7. 16-7. 23 (1H, m)、7. 29 (1H, dd,  $J=7.9, 2.3\text{Hz}$ )

(4) N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-(3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル)アラニン エチルエステルの合成

カリウムtert-ブトキシド 544mg (4. 40mmol) のTHF 10ml 溶液を窒素雰囲気下、-78°Cに冷却し、N-[ビス(メチルチオ)メチ

レン] グリシンエチルエステル 840 mg (4.04 mmol) のTHF 10 ml 溶液を滴下し、-78°Cで45分間攪拌した。3-tert-ブチル-4-フルオロベンジルヨージド 1.18 g (4.85 mmol) のTHF 15 ml 溶液を滴下し、-78°Cで2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=10:1）に付し、標題化合物 1.18 g (79%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.22 (3H, t, J=6.9 Hz)、1.35 (9H, s)、2.40 (3H, s)、2.44 (3H, s)、3.04-3.22 (2H, m)、4.15 (2H, q, J=6.9 Hz)、4.55-4.60 (1H, m)、6.87 (1H, dd, J=12.1, 8.3 Hz)、6.97-7.04 (1H, m)、7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz)

(5) D, L-Phe (3-tertBu-4-F)-OEt の合成

15 N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-(3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル)アラニン エチルエステル 1.08 g (2.91 mmol) のジオキサン 25 ml 溶液に、2N 塩酸 12 ml 加え、室温下1日間攪拌した。反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1）に付し、標題化合物 740 mg (85%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.24 (3H, t, J=6.9 Hz)、1.36 (9H, s)、2.81-3.06 (2H, m)、3.66-3.71 (1H, m)、4.16 (2H, q, J=6.9 Hz)、6.92 (1H, dd, J=12.2, 8.3 Hz)、6.97-7.03 (1H, m)、7.09 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz)

(6) Z-N-Me-Val-Phe (3-tertBu-4-F)-OEt の合成

Z-N-Me-Val-OH 790 mg (2.97 mmol) のDMF 2

5 ml 溶液に、氷冷下、D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 740 mg (2.47 mmol), HOBT 454 mg (2.97 mmol) を加えた。さらに DIC 0.46 ml (2.97 mmol) を滴下し、氷冷下 13.

5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：塩化メチレン = 3 : 100）に付し、標題化合物 1.49 g (quant.)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.84 (4.5H, d, J=6.6 Hz), 0.90 (1.5H, d, J=6.6 Hz), 1.17-1.29 (3H, m), 1.34 (5.5H, s), 1.35 (3.5H, s), 2.15-2.33 (1H, m), 2.77 (1.5H, s), 2.84 (1.5H, s), 2.84-3.15 (2H, m), 4.02-4.20 (3H, m), 4.71-4.84 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.40-6.60 (1H, m), 6.67-7.07 (3H, m), 7.17-7.44 (5H, m)

(7) Z-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-OH の合成  
Z-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 1.44 g (2.64 mmol) のジオキサン 25 ml 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml を加え、室温下終夜攪拌した。反応液に 2N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：酢酸：塩化メチレン = 3 : 0.1 : 100）に付し、標題化合物 1.17 g (86%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.76-0.89 (6H, m), 1.33 (6H, s), 1.35 (3H, s), 2.13-2.29 (1H, m), 2.74 (1.5H, s), 2.87 (1H, s), 2.80-3.24 (2H, m), 4.09 (1H, d, J=10.9 Hz), 4.73-4.85 (1H, m), 5.04-5.24 (2H, m), 6.69-7.13 (3H, m), 7.04-7.40 (5H, m)

(8) N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub> の合成

Z-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-OH 1.17 g (2.26 mmol) およびNMM 0.25 ml (2.26 mmol) のDMF 2 ml 溶液を-15℃に冷却し、クロロ炭酸エチル 0.22 ml (2.26 mol) を滴下し5分間攪拌した。-15℃でアンモンニアガスを吹き込み1時間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去しZ-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub>粗生成物 1.25 gを得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.66 (2H, d, J=6.6 Hz), 0.85 (4H, d, J=5.9 Hz), 1.35 (9H, s), 2.07-2.29 (1H, m), 2.74 (1H, s), 2.93 (2H, s), 2.80-3.04 (2H, m), 3.84 (0.2H, d, J=11.2 Hz), 3.98 (0.8 H, d, J=10.9 Hz), 4.51-4.75 (1H, m), 5.04-5.20 (2H, m), 6.80-7.16 (3H, m), 7.27-7.42 (5H, m)

上記粗生成物 1.25 gと10%パラジウム-炭素 380 mgのメタノール 70 ml 溶液を水素雰囲気下16時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 メタノール:アンモニア水:塩化メチレン=3:0.1:100)に付し、標題化合物の2つのジアステレオマーをそれぞれ流出順に、(A): 370 mg (47%, 2工程) および (B): 360 mg (45%, 2工程)を得た。

## (A)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.63 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.80 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.35 (9H, s), 1.84-2.20 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.73 (1H, d, J=4.3 Hz), 2.96-3.19 (2H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 6.90 (1H, dd, J=12.2, 8.3 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz)

## (B)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.84 (3H, d, J=6.9 Hz), 0.

9.4 (3H, d, J=6. 9Hz), 1. 35 (9H, s), 1. 98 - 2. 13  
 (1H, m), 2. 05 (3H, s), 2. 68 (1H, d, J=4. 3Hz), 2.  
 95 - 3. 24 (2H, m), 4. 61 - 4. 70 (1H, m), 6. 91 (1H,  
 dd, J=12. 2, 8. 3Hz), 7. 02 - 7. 08 (1H, m), 7. 14  
 5 (1H, dd, J=7. 9, 2. 0Hz)

(9) Phe-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub>

(A) の合成

N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub> (A) 370mg (1. 05mmol) の塩化メチレン 30ml 溶液を氷冷し、Boc-Phe-OH 420 mg (1. 58mmol), BOP 700mg (1. 58mmol), DIEA 0.28 ml (1. 58mmol) を加え、氷冷下から徐々に室温に上昇し 22 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：塩化メチレン=3:100）に付し、Boc-Phe-N-Me-Val-Phe(3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub> (A) 690mgを得た。

NMR (a法, CDCl<sub>3</sub>): δ 0. 77 (1. 7H, d, J=6. 3Hz), 0. 78 (1. 7H, d, J=6. 6Hz), 0. 87 (1. 7H, d, J=6. 3Hz), 1. 02 (0. 9H, d, J=6. 3Hz), 1. 34 (7H, s), 1. 36 (2H, s), 1. 38 (6H, s), 1. 41 (3H, s), 2. 16 - 2. 40 (1H, m), 2. 34 (0. 7H, s), 2. 76 (2. 3H, s), 2. 70 - 3. 30 (4H, m), 4. 18 (0. 2H, d, J=9. 9Hz), 4. 45 (0. 8H, d, J=10. 9Hz), 4. 50 - 4. 58 (0. 5H, m), 4. 72 - 4. 81 (0. 5H, m), 5. 20 - 5. 50 (2H, m), 6. 88 - 7. 35 (8H, m)

上記化合物 690mg と TFA 10ml の混合物を室温下 5 時間攪拌した。反応液の TFA を減圧下留去し、得られた残さに水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(展開溶媒 メタノール:塩化メチレン=3:100)に付し、  
標題化合物 300mg (57%、2工程)を得た。

E I-MS : 498 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.73 (1.9H, d, J=6.6Hz),  
 5 0.80 (1.1H, d, J=6.6Hz), 0.89 (1.1H, d, J=6.  
 6Hz), 0.93 (1.9H, d, J=6.3Hz), 1.34 (3.3H, s),  
 1.36 (5.7H, s), 2.24-2.37 (1H, m), 2.65 (1.9  
 H, s), 2.82 (1.1H, s), 2.52-3.23 (4H, m), 3.65  
 -3.80 (0.6H, m), 3.82-3.85 (0.4H, m), 3.94 (0.  
 10 7H, d, J=10.9Hz), 4.40 (0.3H, d, J=10.9Hz),  
 4.54-4.71 (1H, m), 6.86-7.34 (8H, m)  
 (10) Phe-N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub> (B)

(B) の合成

N-Me-Val-Phe (3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub> (B) 360m  
 15 g (1.03mmol) の塩化メチレン 30ml 溶液を氷冷し、Boc-Phe-OH 410mg (1.54mmol), BOP 680mg (1.54mm  
 o1), DIEA 0.27ml (1.54mmol) を加え、氷冷下から徐々に  
 室温に上昇し 14.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し  
 た。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留  
 去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 メタ  
 20 ノール:塩化メチレン=3:100)に付し、Boc-Phe-N-Me-Val  
 -Phe (3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub> (B) 690mgを得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.56 (1.0H, d, J=6.3Hz),  
 0.65 (1.3H, d, J=7.3Hz), 0.68 (1.7H, d, J=7.  
 3Hz), 0.78 (2.0H, d, J=6.3Hz), 1.33 (3H, s), 1.  
 36 (6H, s), 1.38 (5H, s), 1.41 (4H, s), 2.10-2.  
 25 3.35 (1H, m), 2.83 (1.5H, s), 2.86 (1.5H, s), 2.7  
 8-3.38 (4H, m), 3.99 (0.3H, d, J=10.9Hz), 4.  
 28 (0.7H, d, J=10.9Hz), 4.56-4.65 (1H, m), 4.

7.5 - 4.90 (1H, m)、6.87 - 7.40 (8H, m)

上記化合物 690mg と TFA 10mL の混合物を室温下 5 時間攪拌した。  
 反応液の TFA を減圧下留去し、得られた残さに水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール : 塩化メチレン = 3 : 100) に付し、標題化合物 210mg (41% 2 工程) を得た。

E I - MS : 498 (M<sup>+</sup>)

NMR (a 法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.68 (1.5H, d, J = 6.3 Hz),  
 10 0.75 (1.7H, d, J = 6.6 Hz), 0.82 (2.8H, d, J = 6.  
 3 Hz), 1.30 (4.5H, s), 1.36 (4.5H, s), 2.10 - 2.  
 40 (1H, m), 2.78 (1.5H, s), 2.94 (1.5H, s), 2.5  
 4 - 3.24 (4H, m), 3.64 - 3.91 (1H, m), 3.89 (0.5  
 H, d, J = 10.2 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 10.2 Hz), 4.  
 15 6.1 - 4.71 (1H, m), 6.81 - 7.36 (8H, m)

#### (実施例 8)

Phenyl-N-Methyl-Va1-N-Methyl-Phenyl (3-tBu-4-F)-NH<sup>2</sup>

20 (1) Z-D, L-Phenyl (3-tBu-4-F)-OEt の合成

D, L-Phenyl (3-tBu-4-F)-OEt 380mg (1.27 mmol) のジオキサン 4mL 溶液に炭酸ナトリウム 150mg (1.40 mmol) の水溶液 3mL を加え、氷冷下でクロロ炭酸ベンジル 0.20m (1.40 mmol) を滴下し、氷冷下 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 塩化メチレン = 2 : 3) に付し、標題化合物 610mg (quant.) 得た。

NMR (a 法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.23 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.

3.3 (9H, s)、3.07 (2H, d, J=5.6 Hz)、4.11-4.17  
 (2H, m)、4.55-4.67 (1H, m)、5.11 (2H, s)、6.87  
 -7.02 (3H, m)、7.30-7.45 (5H, m)

(2) Z-N-MeD, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt の合成

5 Z-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 610mg (1.41  
 mmol) のDMF 14ml 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%) 6  
 mmol 1) のDMF 14ml 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%) 6  
 8mg (1.69mmol)、ヨウ化メチル 0.13ml (2.12mmol)  
 を加え、氷冷下3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有  
 機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。  
 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン: 塩  
 化メチレン=1:2) に付し、標題化合物 520mg (83%) 得た。

10 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.19-1.27 (3H, m)、1.33  
 (9H, s)、2.80 (1.7H, s)、2.84 (1.3H, s)、2.90-  
 3.35 (2H, m)、4.10-4.20 (2H, m)、4.55-5.30 (1  
 H, m)、5.09 (2H, s)、6.80-7.40 (8H, m)

15 (3) N-Me-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub> の合成

16 Z-N-Me-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OEt 520mg  
 Z-N-Me-D, L-Phe (3-tBu-4-F)-OH 粗  
 (1.16 mmol) のジオキサン 12ml 溶液に2N水酸化ナトリウム水  
 溶液 12ml を加え、2時間攪拌した。反応液に2N塩酸を加え、クロロホル  
 ムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下  
 20 ムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下  
 で抽出した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒  
 メタノール: 塩化メチレン=2:100) に付し、Z-N-Me-  
 生成物 480mg (99%)を得た。

25 上記粗生成物 480mg (1.15mmol) およびNMM 0.13ml  
 (1.15mmol) のDMF 3ml 溶液を -15℃に冷却し、クロロ炭酸  
 エチル 0.11ml (1.15mmol) を滴下し10分間攪拌した。-15℃  
 でアンモンニアガスを吹き込み30分間攪拌した。室温まで昇温し、水を加え、  
 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、  
 減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (展開溶媒 メタノール: 塩化メチレン=2:100) に付し、Z-N-Me-

D, L-Phe (3-tBu-4-F)-NH<sub>2</sub> 320mg (67%)を得た。  
 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.34 (9H, s), 2.85 (3H, s),  
 2.80-3.40 (3H, m), 5.10 (2H, s), 6.80-7.40 (8  
 H, m)

5 上記化合物 320mg と 10% パラジウム-炭素 150mg のメタノール  
 15ml 溶液を水素雰囲気下 13 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下留  
 去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタ  
 ノール : アンモニア水 : 塩化メチレン = 2 : 0, 1 : 100) に付し、標題化合  
 物 150mg (69%) を得た。

10 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.37 (9H, s), 2.32 (3H, s),  
 2.60-2.80 (1H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 6.90-  
 7.30 (8H, m)

(4) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (3-tBu-4-  
 F)-NH<sub>2</sub> の合成

15 Z-Phe-N-Me-Val-OH 240mg (0.581mmol) の  
 塩化メチレン 10ml 溶液に氷冷下、N-Me-D, L-Phe (3-tBu  
 -4-F)-NH<sub>2</sub> 110mg (0.387mmol), BOP 257mg (0.  
 581mmol), DIEA 0.10ml (0.581mmol) を加え、氷冷  
 下から徐々に室温に昇温し 23 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、2  
 20 N 塩酸で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残  
 さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサ  
 ン = 1 : 2) に付し、標題化合物の 4 つのジアステレオアイソマーのうち 2 つず  
 て (AB) : 80mg (32%) および (CD) : 61mg (24%) を得た。

25 (AB)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.20 (1.1H, d, J = 6.3Hz),  
 0.32 (2H, d, J = 6.3Hz), 0.50 (0.9H, d, J = 6.9H  
 z), 0.73 (2H, d, J = 6.6Hz), 1.33 (9H, s), 1.90-  
 2.20 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.70-3.60 (4H, m),

4. 6.0 - 5.7.0 (3H, m), 5.0.7 (2H, s), 6.8.0 - 7.4.0 (8H, m)

(CD)

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.20 - 0.90 (6H, m)、1.20 - 1.40 (9H, s)、2.10 - 2.35 (1H, m)、2.50 - 3.50 (7H, m)、4.50 - 5.50 (5H, m)、6.70 - 7.40 (8H, m)  
 5 (5)  $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-\text{Phe}$  ( $3-\text{tBu}-4-\text{F}$ )  
 $-\text{NH}_2$  (A) および (B) の合成

10  $\text{Z}-\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-\text{Phe}$  ( $3-\text{tBu}-4-\text{F}$ ) -  
 $\text{NH}_2$  (AB) 104mg (0.161mmol) と 10% パラジウム-炭素  
 10 10mg のメタノール 70ml 溶液を水素雰囲気下 22時間攪拌した。触媒を  
 0.0mg のメタノール 70ml 溶液を水素雰囲気下 22時間攪拌した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラ  
 濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラ  
 フィー (展開溶媒 メタノール: アンモニア水: 塩化メチレン = 5 : 0.1 : 1  
 フィー (展開溶媒 メタノール: アンモニア水: 塩化メチレン = 5 : 0.1 : 1  
 15 0.0) に付し、 $\text{Phe}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-\text{Phe}$  ( $3-\text{tBu}-4-\text{F}$ )  
 $-\text{NH}_2$  の 2 つのジアステレオアイソマーをそれぞれ流出順に、(A) : 5  
 7mg (57%) および (B) : 24mg (29%) 得た。

(A)

E I - MS : 512 ( $\text{M}^+$ )  
 NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.34 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ )、0.81 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ )、1.34 (9H, s)、2.00 - 2.20 (1H, m)、2.50 - 3.45 (3H, m)、2.98 (1.5H, s)、3.01 (1.5H, s)、3.89 - 3.94 (1H, m)、4.76 (1H, d,  $J = 10.6 \text{ Hz}$ )、5.52 - 5.58 (1H, m)、6.80 - 7.40 (8H, m)

25 (B)

E I - MS : 512 ( $\text{M}^+$ )  
 NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.20 (0.4H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ )、0.26 (2.6H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ )、0.42 (0.4H, d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ )、0.59 (2.6H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ )、1.33 (9H, s)、1.59 (2.6H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ )

8.0 - 2.10 (1H, m), 2.70 - 3.50 (1H, m), 2.97 (1.5H, s), 3.10 (1.5H, s), 4.59 (0.1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.67 (0.9H, d,  $J = 10.9$  Hz), 5.58 - 5.64 (1H, m), 6.80 - 7.40 (8H, m)

5

## (実施例9)

Phe-N-Me-Va1-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub>

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-N-Me-L-3-(4-ヒドロキシ

10 -3-イソブチリルフェニル)アラニンアミドの合成

N-Me-L-チロシン 塩酸塩 1.48g (6.37mmol) のニトロベンゼン 35ml に、無水塩化アルミニウム 3.40g (25.5mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した後、塩化イソブチリル 0.80ml (7.64mmol) を加え、100℃にて6時間攪拌した。反応液は室温に戻した後、冰水 50ml と濃塩酸 8ml の混合物に攪拌下に注ぎ込んだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで洗浄した後、減圧下に濃縮した。残さに塩酸を加え4℃で一夜放置した後、沈殿物を濾取し、乾燥することにより、N-Me-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニン塩酸塩 0.90gを得た。

上記化合物 0.90g (3.39mmol)、炭酸ナトリウム 1.80g (17.0mmol)、1,4-ジオキサン 10ml、水 10ml の混合物に、氷冷下、クロロ炭酸ベンジル 0.58ml (4.07mmol) を加えた後、室温にて2.5時間攪拌した。水を加え、エーテルで洗浄後、水層を2N塩酸水により酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、N-ベンジルオキシカルボニル-N-Me-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニン 0.76gを得た。

上記化合物 0.75g (1.88mmol) のDMF 8ml 溶液に、氷冷下、NMM 0.25ml (2.26mmol) を加え、続いてクロロ炭酸エチル 0.22ml (2.26mmol) を加えた。30分間攪拌した後、アンモル

ニアガスを30分間吹き込んだ。室温に戻ししばらく放置した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、標題化合物 188mg (7%、3工程)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.20 (6H, d, J=6.9Hz)、2.8-3.0 (1H, m)、2.88 (3H, s)、3.3-3.4 (1H, m)、3.4-3.6 (1H, m)、4.75 (3/10H, br s)、4.97 (1H, d d, J=8.6, 16.2Hz)、5.10 (2H, dd, J=7.9, 20.6 Hz)、5.40 (7/10H, br s)、5.78 (3/10H, br s)、6.10 (7/10H, br s)、6.91 (1H, d, J=8.6Hz)、7.2-7.4 (6H, m)、7.64 (1H, s)、12.4 (1H, s)

(2) N-Me-Val-N-Me-Phen (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub>の合成

N-ベンジルオキシカルボニル-N-Me-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニンアミド 184mg (0.462mmol) のメタノール 3ml 溶液に、10%パラジウム炭素 30mg を加え、水素雰囲気下に4時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下に留去することにより、粗N-Me-L-3-(4-ヒドロキシ-3-イソブチリルフェニル)アラニンアミド 124mgを得た。

Fmoc-N-Me-Val-OH 146mg (0.414mmol) のTHF (0.6ml) -エーテル (2.4ml) 溶液に、冰冷下、塩化オキザリル 0.043ml、次いでDMF 一滴を加え、2時間攪拌した後、さらに室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残さの塩化メチレン 0.8ml 溶液を、冰冷下に、上記粗化合物 73mg (0.276mmol) およびDIEA 0.15ml (0.828mmol) の塩化メチレン 1.5ml 溶液に加え、10分間攪拌した。反応液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えた後、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メ

タノール=150:1)に付し、Fmoc-N-Me-Val-N-Me-Ph  
e(4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> 145mg (87%)を得た。

上記化合物 145mg (0.242mmol) の塩化メチレン 2.5ml  
5 溶液に、ジエチルアミン 2mlを加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下に濃縮した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:濃アンモニア水=40:1:0.1)に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーについて、流出順に、(A): 43mg (47%) および、(B): 28mg (31%)を得た。

10 (3) Phe-N-Me-Val-N-Me-Ph (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> (A) の合成

N-Me-Val-N-Me-Ph (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> (A) 43mg (0.114mmol), Z-Phe-OH 51mg (0.171mmol) およびPyCIU 68mg (0.205mmol) の  
15 塩化メチレン 1ml 溶液に、氷冷下、DIEA 0.060ml (0.342mmol) を加え、そのまま2時間、次いで室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=150:1)に付し、Z-Phe-N-Me-  
20 Val-N-Me-Ph (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> (A) 6.4mg (85%)を得た。

上記化合物 6.4mg (0.097mmol) のメタノール 2ml 溶液に、  
10%パラジウム炭素 10mg を加え、水素雰囲気下にて6時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下に留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:1:0.1)に付し、標題化合物 4.2mg (82%)を得た。

EI-MS: 524 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0.68-0.93 (6H, m), 1.15-1.27 (6H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.48-2.95

(3H, m), 2.59 (9/5H, s), 2.83 (9/5H, s), 3.01 (6/5H, s), 3.05 (6/5H, s), 3.26 (3/5H, dd, J=6.8, 14.7Hz), 3.45-3.71 (7/5H, m), 3.74H (3/5H, dd, J=5.7, 8.1Hz), 3.93 (2/5H, dd, J=5.7, 8.1Hz), 4.98 (2/5H, d, J=10.9Hz), 5.10 (3/5H, d, J=10.6Hz), 5.0-5.2 (2/5H, m), 5.30 (1H, br s), 5.44 (3/5H, dd, J=6.7, 9.4Hz), 5.90 (1H, br s), 6.84 (3/5H, d, J=8.6Hz), 6.97 (2/5H, d, J=8.6Hz), 7.1-7.4 (6H, m), 7.65 (3/5H, d, J=1.7Hz), 7.72 (2/5H, d, J=1.7Hz), 12.3 (3/5H, s), 12.4 (2/5H, s)

(4) Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> (B) の合成

N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> (B) 14mg (0.037mmol), Z-Phe-OH 17mg (0.056mmol) およびPyCIU 22mg (0.067mmol) の塩化メチレン 0.3ml 溶液に、氷冷下、DIEA 0.019ml (0.11mmol) を加え、そのまま1時間、次いで室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=150:1）に付し、Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Phe (4-ヒドロキシ-3-イソブチリル)-NH<sub>2</sub> (B) 22mg (91%)を得た。

上記化合物 20mg (0.030mmol) のメタノール 1.5ml 溶液に、10%パラジウム炭素 触媒量を加え、水素雰囲気下にて4時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下に留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=50:1:0.1）に付し、標題化合物 12mg (75%)を得た。

EI-MS : 524 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.44 (3H, d,  $J = 6.3\text{ Hz}$ )、0.82 (3H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ )、1.24 (6H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ )、2.0-2.2 (1H, m)、2.64 (1H, dd,  $J = 7.6, 13.5\text{ Hz}$ )、2.82-3.07 (2H, m)、2.97 (3H, s)、3.02 (3H, s)、5.34 (1H, dd,  $J = 5.9, 14.8\text{ Hz}$ )、3.5-3.7 (1H, m)、3.93 (1H, dd,  $J = 1.0, 6.3\text{ Hz}$ )、4.80 (1H, d,  $J = 10.9\text{ Hz}$ )、5.30 (1H, brs)、5.52 (1H, dd,  $J = 6.1, 10.1\text{ Hz}$ )、6.16 (1H, brs)、6.91 (1H, d,  $J = 8.6\text{ Hz}$ )、7.14-7.36 (6H, m)、7.64 (1H, s)、12.4 (1H, s)

## (実施例 10)

$\text{Ph}-\text{N}-\text{Me}-\text{Val}-\text{N}-\text{Me}-[\text{3}-(5-\text{tert-}\text{Bu}-4-\text{ヒドロキシメチルフラン-2-イル})]\text{Ala}-\text{NH}_2$

(1) 4-アセトキシメチル-5-tert-ブチルフラン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

5-tert-ブチルフラン-2-カルボン酸 4.10g (22.5mmol) の酢酸 40m1 溶液に、パラホルムアルデヒド 3.38g (112mmol) を加え、80°Cで攪拌した。2時間後、濃硫酸 0.5m1 を加え、4日間攪拌した。冰冷下、反応液に飽和  $\text{NaHCO}_3$  水を加えて中和した後、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 10）に付し、標題化合物 3.16g (55%)を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.39 (9H, s)、2.08 (3H, s)、3.86 (3H, s)、5.05 (2H, s)、7.11 (1H, s)

(2) 5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-カルボン酸メチルエステルの合成

4-アセトキシメチル-5-tert-ブチルフラン-2-カルボン酸 メチ

ルエステル 3. 16 g (12. 4 mmol) のメタノール 15 ml 溶液に、  
炭酸カリウム 3. 08 g (22. 3 mmol) を加え、氷冷下、2時間攪拌し  
た。氷冷下、反応液に飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、  
飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留  
5 去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エ  
チル：n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 2. 51 g (95%)を得  
た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 40 (9H, s), 3. 86 (3H, s),  
4. 63 (2H, s), 7. 15 (1H, s)

10 (3) 5-tert-ブチル-4-メトキシメチルフラン-2-カル  
ボン酸 メチルエステルの合成

5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチ  
ルエステル 515 mg (2. 43 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液に、  
氷冷下、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0. 677 ml (3. 89 mm  
15 o l) およびクロロジメチルエーテル 0. 277 ml (3. 65 mmol) を  
加え、室温とし、終夜攪拌した。氷冷下、反応液に飽和 NaHCO<sub>3</sub>を加えた後、  
塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム  
で乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）に付し、標題化合  
20 物 495 mg (80%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1. 39 (9H, s), 3. 40 (3H, s),  
3. 85 (3H, s), 4. 53 (2H, s), 4. 66 (2H, s), 7. 13 (1  
H, s)

(4) 5-tert-ブチル-4-メトキシメチルフラン-2-カル  
ボアルデヒドの合成

水素化リチウムアルミニウム 145 mg (3. 82 mmol) のTHF 1  
0 ml 懸濁液に、氷冷下、5-tert-ブチル-4-メトキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチルエステル 490 mg (1. 91 mmol) の  
THF 10 ml 溶液を加え、1時間攪拌した。氷冷下、酢酸エチルおよび飽和

$\text{NH}_4\text{Cl}$  水を加え、濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残さを塩化メチレン 20 ml に溶かし、二酸化マンガン 2.49 g (28.7 mmol) を加え、1日攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去した。

5 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4）に付し、標題化合物 379 mg (88%) を得た。  
 $\text{NMR}$  (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.41 (9H, s), 3.40 (3H, s), 4.56 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.22 (1H, s), 9.52 (1H, s)

10 (5) 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル) アクリル酸 メチルエステルの合成  
カリウム tert-ブトキシド 242 mg (2.16 mmol) の塩化メチレン 6 ml 懸濁液に、窒素雰囲気下、-78°Cで、(±)-Z- $\alpha$ -ホスホノグリシン トリメチルエステル 716 mg (2.16 mmol) の塩化メチレン 6 ml 溶液を加え、15分間攪拌した。さらに、5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-カルボアルデヒド 375 mg (1.66 mmol) の塩化メチレン 6 ml 溶液を加え、室温として4時間攪拌した。氷冷下、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2）に付し、標題化合物 664 mg (93%) を得た。  
 $\text{NMR}$  (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.34 (9H, s), 3.39 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.66 (1H, br s), 6.98 (1H, s), 7.30 - 7.40 (5H, m)

15 (6) Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMe の合成  
2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-メ

トキシメトキシメチルフラン-2-イル) アクリル酸 メチルエステル 640 mg (1.48 mmol) のメタノール 15 ml 溶液に、塩化ニッケル6水和物 176 mg (0.740 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム 336 mg (8.88 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをDMF 10 ml に溶かし、氷冷下、6.0%水素化ナトリウム 67.2 mg (1.68 mmol) およびヨウ化メチル 0.105 ml (1.68 mmol) を加え、30分間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和NH<sub>4</sub>Cl 水を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) に付し、標題化合物 546 mg (83%) を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.29 (9H, s), 2.86 (39/23H, s), 2.87 (30/23H, s), 3.00-3.30 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.65 (30/23H, s), 3.75 (39/23H, s), 4.44 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.70-4.95 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.96 (10/23H, s), 5.99 (13/23H, s), 7.30-7.40 (5H, m)

(7) N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメチルフラン-2-イル)] Alfa-OMeの合成

Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメチルフラン-2-イル)] Alfa-OMe 536 mg (1.20 mmol) のメタノール 10 ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 150 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 10 : 1) に付し、標題化合物 295 mg (79%) を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.29 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.95 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.39 (3H, s), 3.46 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.73 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.65

(2 H, s)、6.01 (1 H, s)

(8) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMeの合成  
 5 N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMe 285mg (0.911mmol) の塩化メチレン 12ml 溶液に、氷冷下、Z-Phe-N-Me-Val-OH 564 mg (1.37mmol)、PyCIU 442mg (1.37mmol)、およびDIEA 0.476ml (2.73mmol) を加え、室温として終夜攪拌した。反応液に水を加えて塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。  
 10 有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、標題化合物 542mg (84%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.48-0.94 (6H, m)、1.29 (9H, s)、2.16-2.30 (1H, m)、2.62-3.30 (10H, m)、3.36 (1H, s)、3.37 (2H, s)、4.34-4.48 (2H, m)、4.56-4.64 (2H, m)、4.88-5.04 (2H, m)、5.03 (2/3H, s)、5.04 (4/3H, s)、5.86-6.00 (1H, m)、7.16-7.40 (10H, m)

(9) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-NH<sub>2</sub>の合成  
 20 Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)] Ala-OMe 632mg (0.894mmol) のジオキサン 8ml 溶液に、2NNaOH水溶液 2 ml を加え、室温にて2時間攪拌した。氷冷下、2N塩酸を加えて酸性とした後、25 クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをTHF 10ml 溶液とし、氷冷下、NMM 0.128ml (1.16mmol) およびクロロ炭酸エチル 0.111ml (1.16mmol) を加え、15分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバーリングさせながらさらに30分間攪拌した。室温にして放

置後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）に付し、標題化合物 481mg (78%) を得た。

5 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.48-0.92 (6H, m)、1.28  
 (9/2H, s)、1.29 (9/2H, s)、2.00-2.30 (1H, m)、  
 2.68-3.30 (10H, m)、3.38 (3H, s)、4.38-4.48  
 (2H, m)、4.61 (8/5H, s)、4.64 (2/5H, s)、4.80-  
 5.54 (6H, m)、5.86-6.20 (2H, m)、7.16-7.40 (1  
 10 0H, m)

(10) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> 420mg

15 (0.607mmol) のメタノール 5ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 150mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーをそれぞれ流出順に、(A) : 97.2mg (29%) および (B) : 9  
 20 5.0mg (28%) を得た。

(11) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) の合成

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-メトキシメトキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) 97.0mg (0.174mmol) のTHF 1ml 溶液に、氷冷下、6N塩酸 1ml を加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO<sub>3</sub>水を加え、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、標題化合物 4  
 イ (展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1) に付し、標題化合物 4

0.7 mg (4.6%)を得た。

E I - M S : (M<sup>+</sup>) 514

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.60-1.02 (6H, m)、1.27  
 (18/5H, s)、1.30 (18/5H, s)、1.34 (9/5H, s)、2.  
 5 1.0-2.26 (1H, m)、2.58-3.14 (5H, m)、2.69 (1H,  
 s)、2.76 (1H, s)、2.96 (4/7H, s)、2.99 (10/7H,  
 s)、3.01 (10/7H, s)、3.07 (4/7H, s)、3.82-3.9  
 8 (1H, m)、4.43 (1/3H, s)、4.49 (10/21H, s)、4.  
 53 (4/21H, s)、4.88-5.46 (3H, m)、5.85 (8/21  
 H, s)、6.02 (10/21H, s)、6.09 (4/21H, s)、6.10  
 -6.20 (1H, m)、7.12-7.40 (5H, m)

(12) Ph e - N - Me - Val - N - Me - [3 - (5 - t e r t - プチ  
 ル - 4 - ヒドロキシメチルフラン - 2 - イル)] Al a - NH<sub>2</sub> (B) の合成

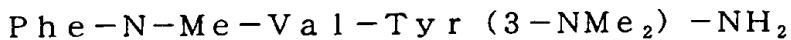
Ph e - N - Me - Val - N - Me - [3 - (5 - t e r t - プチル - 4 -  
 15 メトキシメトキシメチルフラン - 2 - イル)] Al a - NH<sub>2</sub> (B) 94.1m  
 g (0.169mmol) の THF 1ml 溶液に、氷冷下、6N 塩酸 1ml  
 を加え、室温にて2時間攪拌した。氷冷下、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水を加え、クロロ  
 ホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥  
 後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフ  
 20 ィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 10 : 1) に付し、標題化合物 4  
 7.8 mg (5.5%)を得た。

E I - M S : (M<sup>+</sup>) 514

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.59-0.99 (6H, m)、1.27  
 (9/2H, s)、1.29 (9/2H, s)、2.02-2.15 (1H, m)、  
 25 2.68 (1H, dd, J=8.6, 13.3Hz)、2.80-3.12 (4H,  
 m)、3.01 (6/5H, s)、3.02 (9/5H, s)、3.07 (9/5H,  
 s)、3.08 (6/5H, s)、3.86-4.02 (1H, m)、4.40-4.  
 56 (2H, m)、4.88-5.62 (3H, m)、5.89 (2/7H, s)、  
 5.97 (5/21H, s)、5.98 (10/21H, s)、6.10-6.4

0 (1H, m)、7.12-7.40 (5H, m)

(実施例 11)



5 (1) N-Me-Tyr (Bz 1)-NH<sub>2</sub>の合成

Boc-N-Me-Tyr (Bz 1)-OH 1.35 g (3.51 mmol) のTHF 35 ml 溶液に、氷冷下、NMM 0.463 ml (4.21 mmol) およびクロロ炭酸エチル 0.403 ml (4.21 mmol) を加え、15 分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバーリングさせながらさらに30分間攪拌した。室温にして放置後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1）に付し、Boc-N-Me-Tyr (Bz 1)-NH<sub>2</sub> 1.32 g (98%)を得た。

15 上記化合物 1.32 g (3.44 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液に、TFA 5 ml を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧化に留去した後、氷冷下、飽和NaHCO<sub>3</sub>水を加え中和し、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=20:1）に付し、標題化合物 791 mg (79%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.31 (3H, s), 2.60-2.78 (1H, m), 3.10-3.22 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.30 (1H, br s), 6.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.99 (1H, br s), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.56 (5H, m)

25 (2) Fmoc-N-Me-Val-N-Me-Tyr (Bz 1)-NH<sub>2</sub>の合成

N-Me-Tyr (Bz 1)-NH<sub>2</sub> 329 mg (1.16 mmol) のTHF 15 ml 溶液に、氷冷下、Fmoc-N-Me-Val-OH 533 mg (1.51 mmol)、CMP 415 mg (1.62 mmol) およびTE

A. 0. 323ml (2. 32mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、

5 標題化合物 680mg (95%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 17 (6/5H, d, J=6. 9Hz), 0. 40 (3/5H, d, J=6. 9Hz), 0. 42 (6/5H, d, J=6. 9Hz), 0. 72 (3/5H, d, J=6. 6Hz), 0. 77 (6/5H, d, J=6. 6Hz), 0. 88 (6/5H, d, J=6. 6Hz), 2. 10-2. 30 (1H, m), 2. 31 (3/2H, s), 2. 33 (3/2H, s), 2. 58-3. 32 (3H, m), 2. 80 (3/4H, s), 2. 90 (3/2H, s), 2. 96 (3/4H, s), 3. 51 (2/3H, d, J=10. 6Hz), 4. 14-4. 68 (4H, m), 4. 74-5. 40 (5H, m), 5. 26 (1/2H, brs), 5. 83 (1/2H, brs), 5. 92 (1/2H, brs), 6. 10 (1/2H, brs), 6. 79 (1/2H, d, J=6. 6Hz), 6. 82 (1H, d, J=6. 6Hz), 6. 89 (1H, d, J=6. 6Hz), 7. 05 (1/2H, d, J=6. 6Hz), 7. 13 (1/2H, d, J=6. 6Hz), 7. 22-7. 62 (8H, m), 7. 70-7. 80 (2H, m)

(3) N-Me-Val-N-Me-Tyr-NH<sub>2</sub>の合成

20 Fmoc-N-Me-Val-N-Me-Tyr(BzI)-NH<sub>2</sub> 802 mg (1. 29mmol) を、MeOH 6ml、酢酸エチル 6ml の混合溶液に溶かし、20%水酸化パラジウム-炭素 150mg を加え、水素雰囲気下、室温にて2日間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、標題化合物 216mg (55%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 39 (1/2H, d, J=6. 6Hz), 0. 75 (1/2H, d, J=6. 6Hz), 0. 93 (5/2H, d, J=6. 9Hz), 0. 96 (5/2H, d, J=6. 9Hz), 1. 84 (5/2H, s), 2. 22 (1/2H, s), 2. 90-3. 24 (3H, m), 2. 98 (2H,

s)、3. 49 (1H, s)、5. 27 (1H, br s)、5. 56 (1H, dd, J = 6. 3, 10. 2Hz)、6. 10 (1H, br s)、6. 72 (2H, d, J = 8. 2Hz)、6. 99 (1/6H, d, J = 8. 2Hz)、7. 08 (5/6H, d, J = 8. 2Hz)

5 (4) Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr-NH<sub>2</sub>の合成

N-Me-Val-N-Me-Tyr-NH<sub>2</sub> 185mg (0. 603mmol) のTHF 6ml溶液に、氷冷下、Fmoc-Phe-OH 304mg (0. 784mmol)、CMP I 200mg (0. 784mmol) およびTEA 0. 168ml (1. 21mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、標題化合物 197mg (48%)を得た。

15 NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 72 (2H, d, J = 6. 6Hz)、0. 90 (2H, d, J = 6. 6Hz)、0. 94-1. 04 (2H, m)、2. 20-2. 40 (1H, m)、2. 35 (3/2H, s)、2. 68 (3H, s)、2. 60-3. 20 (4H, m)、2. 98 (3/2H, s)、4. 10-4. 40 (3H, m)、4. 60-5. 02 (3H, m)、5. 20-5. 44 (3H, m)、5. 90 (1H, br s)、6. 60-6. 98 (4H, m)、7. 02-7. 20 (1H, m)、7. 28-7. 80 (10H, m)

20 (5) Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr(3-NO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>の合成

Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr-NH<sub>2</sub> 230mg (0. 340mmol) の塩化メチレン 1ml、酢酸 1ml混合溶液に、氷冷下、発煙硝酸 0. 03mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、標題化合物 204mg (83%)を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.70 - 0.92 (6H, m)、2.20 - 2.40 (1H, m)、2.76 (2H, s)、2.82 (2H, s)、3.00 (1H, s)、3.04 (1H, s)、2.60 - 3.40 (4H, m)、4.10 - 4.50 (3H, m)、4.80 - 5.50 (5H, m)、5.91 (1H, b  
5 r s)、7.02 - 8.00 (15H, m)、10.39 (2/3H, s)、10.49 (1/3H, s)

(6) Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr(3-NMe<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>  
の合成

Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr(3-NO<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub> 203  
10 mg (0.282 mmol) のエタノール 3ml 溶液に、10%パラジウム-  
炭素 150mg を加え、水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。反応液にホルムアルデヒド液 (35%) 0.145 mmol (1.69 mmol) を加え、  
水素雰囲気下さらに終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、残さに水を  
15 加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1) に付し、標題化合物 165 mg (81%)を得た。

(7) Phe-N-Me-Val-Tyr(3-NMe<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>の合成

Fmoc-Phe-N-Me-Val-Tyr(3-NMe<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub> 16  
20 3mg (0.227 mmol) の塩化メチレン 1.5ml 溶液に、ジエチルアミン 1ml を加え、室温にて3時間攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=10:1:0.1) に付し、標題化合物 91.2 mg (81%)を得た。

25 EI-MS : ( $M^+$ ) 497

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.52 (3/4H, d, J=6.6 Hz)、  
0.78 (3/4H, d, J=6.3 Hz)、0.80 (9/4H, d, J=6.6 Hz)、  
0.92 (9/4H, d, J=6.3 Hz)、2.20 - 2.38 (1H, m)、  
2.46 (2H, s)、2.56 (4H, s)、2.64 (2H, s)、

2. 75 (2H, s)、2. 70 – 3. 04 (3H, m)、3. 01 (1H, s)、  
 3. 02 (1H, s)、3. 17 (2/3H, dd, J=5. 6, 14. 8Hz)、  
 3. 33 (1/3H, dd, J=7. 0, 13. 8Hz)、3. 73 (2/3H,  
 dd, J=6. 0, 7. 6Hz)、3. 02 (1/3H, dd, J=6. 0, 7.  
 5 6Hz)、4. 88 – 5. 12 (1H, m)、5. 30 (1H, brs)、5. 42  
 (1H, dd, J=6. 0, 10. 2Hz)、5. 91 (1H, brs)、6. 6  
 6 (2/3H, dd, J=1. 7, 8. 2Hz)、6. 73 (2/3H, d, J=  
 8. 2Hz)、6. 86 (1/3H, d, J=8. 2Hz)、6. 93 (1/3H,  
 dd, J=1. 6, 8. 2Hz)、7. 01 (2/3H, d, J=1. 7Hz)、  
 10 7. 06 (1/3H, d, J=1. 6Hz)、7. 10 – 7. 40 (5H, m)

## (実施例 12)

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>

15 (1) 5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチルエステルの合成

5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチルエステル 7. 17 g (33. 8mmol) のDMF 100 ml 溶液に、氷冷下、イミダゾール 2. 30 g (33. 8mmol) およびtert-ブチルジメチルクロロシラン 5. 09 g (33. 8mmol) を加え2時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和NaHCO<sub>3</sub>を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4)に付し、標題化合物 10. 7 g (97%)を得た。

25 NMR (a法, CDCl<sub>3</sub>): δ 0. 08 (6H, s)、0. 92 (9H, s)、1. 36 (9H, s)、3. 85 (3H, s)、4. 62 (2H, s)、7. 12 (1H, s)

(2) 5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-カルボアルデヒドの合成

水素化リチウムアルミニウム 503 mg (13.3 mmol) のジエチルエーテル 20 ml 懸濁液に、氷冷下、5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-カルボン酸 メチルエステル 2.16 g (6.63 mmol) のジエチルエーテル 20 ml 溶液を加え、1時間攪拌した。氷冷下、酢酸エチルおよび飽和 NH<sub>4</sub>C<sub>1</sub> 水を加え、filtration し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残さを塩化メチレン 80 ml に溶かし、二酸化マンガン 5.76 g (66.3 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応液をfiltration 後、濾液を減圧下に留去し、標題化合物 1.58 g (81%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.10 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.38 (9H, s), 4.66 (2H, s), 7.23 (1H, s), 9.50 (1H, s)

(3) 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル) アクリル酸 メチルエステルの合成

カリウム tert-ブトキシド 645 mg (5.75 mmol) の塩化メチレン 25 ml 懸濁液に、窒素雰囲気下、-78°C で、(±)-Z-α-フオスフォノグリシン トリメチルエステル 1.82 g (5.50 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液を加え、15分間攪拌した。さらに、5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-カルボアルデヒド 1.48 g (5.00 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液を加え、室温として終夜攪拌した。氷冷下、飽和 NH<sub>4</sub>C<sub>1</sub> 水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 4) に付し、標題化合物 1.65 g (66%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.07 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.31 (9H, s), 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.16 (2

H, s)、6.60 (1H, s)、6.68 (1H, brs)、6.98 (1H, s)、  
7.30-7.40 (5H, m)

(4) Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]A1a-OMeの合成

5 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)アクリル酸メチルエステル 1.65g (3.29mmol) のメタノール 30ml 溶液に、  
氷冷下、塩化ニッケル6水和物 782mg (3.29mmol) および水素化  
10 ホウ素ナトリウム 996mg (26.3mmol) を加え、室温として終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:  
4) に付し、Z-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]A1a-OMe 801mg (48%)  
15 を得た。

上記化合物 800mg (1.59mmol) のDMF 15ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%) 82.7mg (2.07mmol) およびヨウ化メチル 0.198ml (3.18mmol) を加え、1時間攪拌した。  
氷冷下、反応液に飽和NH<sub>4</sub>Cl水を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、水、  
20 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4) に付し、標題化合物 697mg (85%) を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0.05 (36/11H, s)、0.06 (30/11H, s)、0.89 (54/11H, s)、0.90 (45/11H, s)、  
25 1.26 (45/11H, s)、1.27 (54/11H, s)、2.85 (15/11H, s)、2.87 (18/11H, s)、2.96-3.30 (2H, m)、  
3.64 (15/11H, s)、3.74 (18/11H, s)、4.55 (2H, s)、4.70-5.12 (3H, m)、5.96 (15/11H, s)、5.99

(1.8 / 1.1 H, s)、7.30 - 7.40 (5 H, m)

(5) Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)] Al a-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)] Al a-OMe 697 mg (1.35 mmol) のジオキサン 7 ml 溶液に、NaOH 162 mg (4.05 mmol) の水 7 ml 溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。氷冷下、2 N 塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを THF 13 ml 溶液とし、氷冷下、NMM 0.178 ml (1.62 mmol) および クロロ炭酸エチル 0.155 ml (1.62 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバーリングさせながらさらに30分間攪拌した。室温にして放置後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1:4）に付し、標題化合物 427 mg (63%) を得た。

(6) N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)] Al a-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)] Al a-NH<sub>2</sub> 425 mg (0.847 mmol) のメタノール 8 ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、標題化合物 107 mg (34%) を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.07 (6 H, s), 0.91 (9 H, s), 1.30 (9 H, s), 2.36 (3 H, s), 2.73 (1 H, dd, J=9.9, 15.2 Hz), 3.10 - 3.24 (2 H, m), 4.59 (2 H, s), 5.31 (1 H, br s), 6.05 (1 H, s), 7.15 (1 H, br s)

(7) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>の合成

N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシリニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> 33.0mg (0.0897mmol) のTHF 1ml 溶液に、氷冷下、Z-Phe-N-Me-Val-OH 48.2mg (0.117mmol)、CMP I 29.9mg (0.117mmol) およびTEA 0.038ml (0.27mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1:2）に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーそれぞれについて流出順に、(A): 15.5mg (23%) および(B): 13.3mg (20%)を得た。

(8) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ホルミルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-tert-ブチルジメチルシラニロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) 14.1mg (0.0185mmol) のTHF 1ml 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (1M THF溶液) 0.0925ml (0.0925mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和NH<sub>4</sub>C1水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さを塩化メチレン 1ml に溶かし、二酸化マンガン 32.2mg (0.370mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン=1:1）に付し、標題化合物 8.5mg (71%)を得た。

(9) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-butyl-4-hexamethylphenyl-2-yl)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) 8.0 mg (0.012 mmol) の tert-butyl-2-methyl-2-penten 0.2 ml の混合溶液に、氷冷下、1.0 N 亜塩素酸ナトリウム溶液 (20% リン酸二水素ナトリウム水溶液) 1.0 ml を加え、室温として 30 分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 8.0 mg (98%)を得た。

(10) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-butyl-4-carbalkoxyphenyl-2-yl)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-butyl-4-carbalkoxyphenyl-2-yl)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) 7.0 mg (0.0106 mmol) のメタノール 1 ml 溶液に、10% パラジウム-炭素 5 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをプレバラティブ薄層クロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 10 : 1) に付し、標題化合物 3.0 mg (54%)を得た。

NMR (a法、CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.49 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.56 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.32 (9H, s), 1.98 - 2.10 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.06 (3H, s), 2.80 - 3.14 (4H, m), 4.50 - 4.60 (1H, m), 4.80 - 4.88 (1H, m), 5.32 - 5.44 (1H, m), 6.36 (1H, s), 7.20 - 7.34 (5H, m)

(11) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-butyl-4-carbalkoxyphenyl-2-yl)]Ala-NH<sub>2</sub> (B) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-butyl-4-tert-butyl-2-methyl-2-pentenyl)-2-yl]Ala-NH<sub>2</sub> (B) 481 mg (0.631 mmol) の THF 6 ml 溶液に、氷冷下、フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 1 M 溶液) 3.16 ml (3.

16 mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液に飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)に付し、Z-Phe-N-Me-Va1-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-ヒドロキシメチルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>(B) 382mg(93%)を得た。

上記化合物 382mg(0.589mmol)の塩化メチレン 10ml溶液に、二酸化マンガン 512mg(5.89mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下に留去し、残さをtert-ブタノール 10ml、2-メチル-2-ブテン 5mlの混合溶液とし、氷冷下、1.0N亜塩素酸ナトリウム溶液(20%リン酸二水素ナトリウム水溶液) 10mlを加え、室温として3時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 274mg(70%)を得た。

(12) Phe-N-Me-Va1-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>(B) の合成  
Z-Phe-N-Me-Va1-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>(B) 10.2mg(0.0154mmol)のメタノール 1ml溶液に、10%パラジウム-炭素 3mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、標題化合物 5.7mg(70%)を得た。

NMR(a法、CD<sub>3</sub>OD): δ 0.40(1/3H, d, J=6.6Hz)、0.57(2/3H, d, J=6.0Hz)、0.64(2H, d, J=6.6Hz)、0.91(3H, d, J=6.2Hz)、1.39、1.43、1.44(total 9H, each s)、2.10-2.24(1H, m)、2.43(3/5H, s)、2.65(3/5H, s)、2.76(12/5H, s)、3.09(12/5H, s)、2.68-3.10(4H, m)、4.40-4.60(1

H, m)、5.02-5.14 (1H, m)、5.36-5.46 (1H, m)、6.12 (5/7H, s)、6.16 (1/7H, s)、6.47 (1/7H, s)、7.20-7.40 (5H, m)、7.85 (1H, s)

5 (実施例13)

Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>

(1) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>の合成

10 Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルボキシフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> (A) 257mg (0.388mmol) のTHF 4ml 溶液に、氷冷下、NMM 0.077ml (0.698mmol) およびクロロ炭酸エチル 0.056ml (0.582mmol) を加え、5分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバーリングさせながら15さらに1時間攪拌した。室温にして放置後、反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル）に付し、標題化合物 59.2mg (23%)を得た。

(2) Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub>の合成

20 Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-[3-(5-tert-ブチル-4-カルバモイルフラン-2-イル)]Ala-NH<sub>2</sub> 58.0mg (0.0877mmol) のメタノール 1ml 溶液に、10%パラジウム-炭素 20mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10:1）に付し、標題化合物 7.5mg (16%)を得た。

NMR (a法、CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.64 (18/5H, t, J=6.6Hz), 0.74 (6/5H, d, J=6.6Hz), 0.89 (6/5H, d, J=6.

3 Hz)、1. 36 (27/5H, s)、1. 39 (18/5H, s)、2. 00  
 -2. 20 (1H, m)、2. 68-2. 90 (1H, m)、2. 81 (1H, s)、  
 3. 00 (2H, s)、3. 12 (3H, s)、2. 94-3. 20 (2H, m)、  
 3. 20-3. 40 (1H, m)、3. 81 (2/7H, dd, J=3. 6, 10.  
 5 Hz)、3. 99 (5/7H, t, J=6. 9 Hz)、4. 84 (5/7H, d,  
 J=10. 8 Hz)、4. 93 (2/7H, d, J=10. 5 Hz)、5. 06-  
 5. 18 (1H, m)、5. 45 (1H, dd, J=5. 3, 10. 8 Hz)、5.  
 73 (2H, br s)、6. 13 (5/7H, s)、6. 20 (2/7H, br s)、  
 6. 27 (2/7H, s)、6. 40 (5/7H, br s)、7. 18-7. 40  
 10 (5H, m)

## (実施例 14)

Phe-N-Me-Va1-N-Me-Tyr (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>) -NH

<sup>2</sup>  
 15 (1) 2-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メチルアニソールの合成  
 2-ヨード-4-メチルアニソール 4. 57 g (18. 43 mmol) のDMF  
 3. 3 ml 溶液に、銅粉 4. 68 g (73. 71 mmol) およびヨウ化  
 ヘプタフルオロイソプロピル 5. 43 ml (37. 60 mmol) を加え、1  
 40 °Cで14時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に水およびエーテルを加えセ  
 20 ライト濾過をした。濾液をエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫  
 酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラ  
 ムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン）に付し、標題化合物 3. 6  
 4 g (68%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 2. 33 (3H, s)、3. 81 (3H, s)、  
 25 6. 90 (1H, d, J=8. 6 Hz)、7. 27 (1H, dd, J=8. 2, 2.  
 0 Hz)、7. 36 (1H, d, J=2. 0 Hz)

(2) 3-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メトキシベンジルブロミドの合  
 成

2-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メチルアニソール 3. 44 g (11.

8.6 mmol) の四塩化炭素 6.0 ml 溶液に、N-ブロモはく酸イミド 2.2 g (1.2. 2.2 mmol)、25% 含水過酸化ベンゾイル 384 mg (1.19 mmol) を加え、加熱還流下 30 分間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン) に付し、標題化合物 2.95 g (67%) を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.86 (3H, s), 4.50 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz)

(3) 3-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メトキシベンジルヨージドの合成

3-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メトキシベンジルプロミド 2.95 g (7.99 mmol) のアセトン 9.0 ml 溶液に、ヨウ化ナトリウム 12.0 g (79.9 mmol) を加え、室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、n-ヘキサンで抽出した。有機層を、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 3.12 g (94%) を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.84 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz)

(4) N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-D,L-Phenylisopropyl-4-methoxyether の合成

カリウムtert-ブトキシド 1.01 g (9.00 mmol) のTHF 1.7 ml 溶液を窒素雰囲気下 -78°C に冷却し、N-[ビス(メチルチオ)メチレン]グリシンエチルエステル 1.55 g (7.50 mmol) のTHF 1.7 ml 溶液を滴下した。35分間攪拌した後、3-ヘプタフルオロイソプロピル-4-メトキシベンジルヨージド 3.12 g (7.50 mmol) のTHF 2.5 ml 溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒

を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1)に付し、標題化合物 2.92 g (79%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.21 (3H, t, J=7.3 Hz)、2.39 (3H, s)、2.45 (3H, s)、3.07-3.24 (2H, m)、3.82 (3H, s)、4.13 (2H, q, J=7.3 Hz)、4.58 (1H, d d, J=7.6, 5.3 Hz)、6.90 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.33 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz)、7.43 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz)

(5) D, L-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ)-OEt の合成  
N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-D, L-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-4-メトキシ)-OEt 2.92 g (5.90 mmol) のジオキサン 60 ml 溶液に、2規定塩酸 30 ml 加え、室温下7時間攪拌した。反応液に2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 メタノール:ジクロロメタン=5:100)に付し、標題化合物 1.04 g (59%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.24 (3H, d, J=7.3 Hz)、2.88-3.07 (2H, m)、3.66-3.71 (1H, m)、3.83 (3H, s)、4.15 (2H, q, J=7.3 Hz)、6.95 (1H, d, J=8.6 Hz)、7.34 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz)、7.39 (1H, d, J=2.0 Hz)

(6) Z-D, L-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ)-OEt の合成  
D, L-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ)-OEt 1.04 g (3.48 mmol) のジオキサン 12 ml 溶液と炭酸ナトリウム 406 mg (3.83 mmol) の水溶液 9 ml の混合溶液に、氷冷下クロロ炭酸ベンジル 0.59 ml (4.17 mmol) を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナ

トリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：ジクロロメタン=2:3）に付し、標題化合物 1. 39 g (95%)を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1. 23 (3H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ )、3. 00-3. 20 (2H, m)、3. 82 (3H, s)、4. 14 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ )、4. 58-4. 69 (1H, m)、5. 10 (2H, s)、5. 25-5. 35 (1H, m)、6. 90 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )、7. 22-7. 35 (7H, m)

(7) Z-D, L-N-Me-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ-OEt の合成

Z-D, L-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ-OEt 1. 39 g (3. 32 mmol) のDMF 20m1 溶液に氷冷下、60%水素化ナトリウム 167 mg (4. 17 mmol) およびヨウ化メチル 0. 32 m1 (5. 14 mmol) を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 1. 43 g (100%)を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1. 18-1. 26 (3H, m)、2. 79 (1. 9H, s)、2. 82 (1. 1H, s)、2. 90-3. 40 (2H, m)、3. 82 (3H, s)、4. 05-4. 25 (2H, m)、4. 70-5. 00 (1H, m)、5. 07 (2H, s)、6. 82-6. 91 (1H, m)、7. 20-7. 37 (7H, m)

(8) Z-D, L-N-Me-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ-NH<sub>2</sub>の合成

Z-D, L-N-Me-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ-OEt 1. 43 g (3. 30 mmol) のジオキサン 40m1 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 40m1 を加え、室温下5時間半攪拌した。反応液に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗Z-D, L-N-Me-Phe (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ)-OH 1. 74 gを得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.78 (1.9H, s)、2.83 (1.1H, s)、3.00–3.40 (2H, m)、3.82 (3H, s)、4.70–4.90 (1H, m)、5.08 (2H, s)、6.85–6.91 (1H, m)、7.10–7.40 (7H, m)

5 上記粗化合物 1.74 g の DMF 13 ml 溶液に NMM 0.46 ml (4.15 mmol) を加え、−15°C に冷却しクロロ炭酸エチル 0.40 ml (4.15 mmol) を加え 15 分間攪拌し、更にアンモニアガスを吹き込みながら−15°C で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

10 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール：ジクロロメタン = 3 : 100) に付し、標題化合物 1.58 g (91%) を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.84 (3H, s)、2.80–3.40 (2H, m)、3.82 (3H, s)、4.50–5.00 (1H, m)、5.07 (2H, m)、5.40–6.20 (2H, m)、6.89 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz)、7.10–7.40 (7H, m)

(9) D, L-N-Me-Tyr (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>) -NH<sub>2</sub> の合成  
 Z-D, L-N-Me-Phen (3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>-4-メトキシ) -NH<sub>2</sub> 1.58 g (3.78 mmol) と 10% パラジウム炭素 500 mg のメタノール 50 ml 溶液を水素雰囲気下 13 時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧下留去し、粗 D, L-N-Me-Tyr (OMe-3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>) 780 mg (73%) を得た。

NMR (a法、 $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.33 (3H, s)、2.77 (1H, d,  $J$  = 14.8, 9.9 Hz)、3.13–3.22 (2H, m)、3.84 (3H, s)、5.40–5.60 (1H, m)、6.97 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz)、7.36 (1H, dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz)、7.41 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz)

上記粗化合物 660 mg (1.75 mmol) に、三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M) 50 ml を加え、室温下 13 時間半攪拌した。反応液

を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注入し、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、標題化合物 600 mg (95%)を得た。

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.20 (3H, s), 2.63-2.83 (2H, m), 3.10 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz)

(10) Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-isopropyl-3,5-difluorophenyl)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-Phe-N-Me-Val-OH 730 mg (1.77 mmol) とD, L-N-Me-Tyr (3-isopropyl-3,5-difluorophenyl)-NH<sub>2</sub> 640 mg (1.77 mmol) のTHF 20 ml 溶液に氷冷下、CMP I 543 mg (2.12 mmol) とTEA 0.37 ml (2.66 mmol) を加え、氷冷下1時間攪拌後、室温下終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 メタノール：ジクロロメタン=2:100）に付し、標題化合物の2つのジアステレオアイソマーそれぞれについて、流出順に、(A) : 330 mg (25%) および(B) : 390 mg (29%)を得た。

(A)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.41 (0.5H, d, J=6.6 Hz), 0.47 (0.5H, d, J=6.6 Hz), 0.71 (2.5H, d, J=6.6 Hz), 0.85 (2.5H, d, J=6.6 Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 2.98 (3H, s), 4.60-4.70 (1H, m), 5.00-5.20 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=9.2 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.12-7.40 (12H, m)

(B)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.16 (1.5H, d, J=6.6 Hz), 0.50 (1.5H, d, J=6.6 Hz), 0.68-0.88 (3H, m),

2. 15 - 2. 35 (1H, m)、2. 75 - 3. 10 (4H, m)、2. 90 (3 H, s)、2. 99 (3H, s)、3. 40 - 3. 60 (1H, m)、4. 65 (1 H, d, J = 10. 5 Hz)、4. 70 - 5. 65 (3H, m)、5. 00 - 5. 10 (2H, m)、6. 81 (1H, d, J = 8. 2 Hz)、7. 10 - 7. 4 5 0 (12H, m)

(11) Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>) - NH<sub>2</sub> (A) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>) - NH<sub>2</sub> (A) 330 mg (0. 437 mmol) と 10% パラジウム炭素 1 10 50 mg のメタノール 40 mL 溶液を水素雰囲気下 13 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール: アンモニア水: ジクロロメタン = 2 : 0. 1 : 100) に付し、標題化合物 204 mg (75%) を得た。

EI-MS : 622 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0. 46 (0. 5H, d, J = 6. 9 Hz)、0. 52 (0. 5H, d, J = 6. 9 Hz)、0. 77 (2. 5H, d, J = 6. 6 Hz)、0. 89 (2. 5H, d, J = 6. 6 Hz)、2. 15 - 2. 35 (1 H, m)、2. 40 - 3. 40 (4H, m)、2. 95 (3H, s)、2. 96 (3 H, s)、3. 80 - 3. 85 (1H, m)、5. 00 (1H, d, J = 10. 9 Hz)、5. 35 - 5. 45 (1H, m)、5. 45 - 5. 55 (1H, m)、6. 70 (1H, d, J = 8. 2 Hz)、7. 00 - 7. 40 (7H, m)

(12) Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>) - NH<sub>2</sub> (B) の合成

Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-isoo-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>) - NH<sub>2</sub> (B) 390 mg (0. 516 mmol) と 10% パラジウム炭素 2 00 mg のメタノール 50 mL 溶液を水素雰囲気下 13 時間攪拌した。触媒をセライトで濾別し、濾液を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 メタノール: アンモニア水: ジクロロメタン = 4 : 0. 1 : 100) に付し、標題化合物 174 mg (54%) を得た。

E I - M S : 6 2 2 (M<sup>+</sup>)

NMR (a法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.64 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.90 – 2.10 (1H, m), 2.60 – 3.10 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.42  
5 – 3.49 (1H, m), 3.98 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.65 (1H, d, J = 10.9 Hz), 5.20 – 5.40 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 – 7.40 (7H, m)

(試験例1)

10 モチリン受容体結合試験

モチリン受容体結合試験は次の方法で行った [Van trappen et al., Regul. Peptides, 15, 143 (1986)]。屠殺したウサギより十二指腸を摘出し、粘膜を剥離後、50 mM Tris 溶液中で homogenize して蛋白液とした。蛋白液を<sup>125</sup>I モチリン 25 pMと共にインキュベートした後に、蛋白に結合した放射活性を測定した。インキュベート液中に何も添加しなかった際の放射活性と、大過剰のモチリン (10<sup>-7</sup> M) を添加した際の放射活性の差を特異的結合とした。薬物の活性は特異的結合を 50 % に減少させる濃度 (IC<sub>50</sub>, nM) で表した。結果を表B-1 に示す。

20 (試験例2)

ウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用

モチリンによるウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用を次の方法で調べた。屠殺したウサギより摘出した十二指腸標本 (5 × 15 mm) を、28°C に加温した Krebs 溶液を満たした恒温槽 (organ bath 10 ml)  
25 中に縦走筋方向に懸垂した。混合ガス (95% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub>) をKrebs 溶液に連続的に通気し、十二指腸標本の収縮は、isotonic transducer (ME-3407, ME Commercial, Tokyo, Japan) を介して等張性 (負荷 1 g) に記録した。収縮の程度はアセチルコリン 10<sup>-4</sup> M の濃度による収縮を 100 % として、それに対する割合で示した。薬物の活

性は、恒温槽内に添加したモチリンによる濃度依存的収縮に対する影響を、 $pA_2$ 値として計算した。結果を表B-1に示す。

表 B - 1

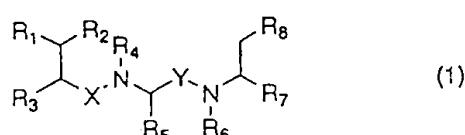
実施例番号	モチリン受容体結合試験	収縮抑制試験
	$I_{C50}$ (nM)	$pA_2$
7 (A)	3.5	7.58

#### 産業上の利用の可能性

本発明の化合物は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を有し、過敏性  
5 腸症候群治療薬等の医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)：



(式中、R<sub>1</sub>は置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、または、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表し、

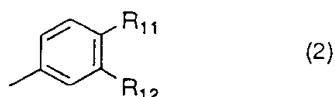
5 R<sub>2</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、アミノ基、または、水酸基を表し、

R<sub>3</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、または、水酸基を表  
10 表し、

R<sub>4</sub>は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表し、  
R<sub>5</sub>は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよいフェニル基を表し、

15 R<sub>6</sub>は、水素原子、メチル基、または、エチル基を表し、  
R<sub>7</sub>は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または、-CO-N(R<sub>9</sub>)R<sub>10</sub>を表し、

R<sub>8</sub>は、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環、または一般式(2)



を表し、

$R_9$ および $R_{10}$ は、同一または異なって、水素原子、または、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表し、

$R_{11}$ は、水酸基、または、ハロゲン原子を表し、

$R_{12}$ は、 $R_{11}$ が水酸基のときは、置換基を有する炭素数1～6の直鎖もしくは  
5 分枝鎖状のアルキル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有する炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシル基、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基を表し、  
10  $R_{11}$ がハロゲン原子のときは、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアシル基、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキルスルホニル基、または、  
15 炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基によってモノ置換もしくはジ置換されたアミノ基を表し、

Xは、カルボニル基、または、メチレン基を表し、

Yは、カルボニル基、または、メチレン基を表す)

で表される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

20 2. 一般式(1)において、

$R_8$ が、置換基を有していてもよい炭素数3～9の複素環である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

3. 一般式(1)において、

$R_8$ が、一般式(2)で示される基である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

25 4. 一般式(1)において、

$R_1$ が、フェニル基、パラ-フルオロフェニル基、パラ-ヒドロキシフェニル基、2-ピリジル基、2-チアゾリル基、または、3-インドリル基である請求項1～3記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

5. 一般式（1）において、  
 $R_2$ が、水素原子またはメチル基である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

6. 一般式（1）において、  
5  $R_3$ が、水素原子またはアミノ基である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

7. 一般式（1）において、  
R<sub>4</sub>が、水素原子またはメチル基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

10 8. 一般式（1）において、  
R<sub>5</sub>が、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基、ネオペンチル基、1,1,1,3,3,3,1-ヘキサフルオロー-2-プロピル基、シクロヘキシリル基、フェニル基、ベンジル基、パラ-ヒドロキシベンジル基、または、シクロヘキシリルメチル基である請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

15 9. 一般式（1）において、  
R<sub>6</sub>が、水素原子またはメチル基である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

20 10. 一般式（1）において、  
R<sub>7</sub>が、メチル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、または、ジメチルカルバモイル基である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

11. 一般式（1）において、  
25 R<sub>8</sub>が、3-アセチル-4-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-プロピオニルフェニル基、3-ブチリル-4-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシ-3-パーカロイソプロピルフェニル基、3-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル基、3-tert-ブチル-4-フルオロフェニル基、3-メチルインドール-5-イル基、3,3-ジメチルインドリン-5-イル基、3,3

—ジメチルインドリノン—5—イル基、5—tert—ブチル—4—カルバモイルフラン—2—イル基、5—tert—ブチル—4—スルファモイルフラン—2—イル基、5—tert—ブチル—4—ヒドロキシメチルフラン—2—イル基、  
2—tert—ブチル—ピリジン—4—イル基、または、5—tert—ブチル—4—カルボキシフラン—2—イル基である請求項1もしくは4～10のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

12. Phe—N—Me—Val—Phe (4—ヒドロキシ—3—イソブチリル)—NH<sub>2</sub>、Phe—N—Me—Val—[3—(3—メチルインドール—5—イル)]Ala—NH<sub>2</sub>、Phe—N—Me—Val—N—Me—[3—(3—メチルインドール—5—イル)]Ala—NH<sub>2</sub>、Phe—N—Me—Val—Phe (3—tBu—4—F)—NH<sub>2</sub>、Phe—N—Me—Val—N—Me—Phe (3—tBu—4—F)—NH<sub>2</sub>、Phe—N—Me—Val—N—Me—Phe (4—ヒドロキシ—3—イソブチリル)—NH<sub>2</sub>からなる化合物群から選択される請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

13. 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

14. 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニスト。

15. 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤。

16. 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05215

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>6</sup> C07K 5/078, A61K 38/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> C07K 5/078, A61K 38/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), REGISTRY (STN), CA (STN)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PA	WO, 99/9053, A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 February, 1999 (25.02.99) & AU, 9886490, A	1,3-11,13-16 12
X A	JP, 10-182479, A (Morinaga Milk Ind. Co., Ltd.), 07 July, 1998 (07.07.98) (Family: none)	1,2,4,5,7, 9-11,13-15 12,16
X A	WO, 97/889, A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 09 January, 1997 (09.01.97) & EP, 838472, A	1,2,4-10,13 12,16
X A	WO, 94/11018 (BIOMEASURE INC), 26 May, 1994 (26.05.94) & EP, 644772, A & JP, 7-503485	1,3,4-10,13 12,16
X A	Colette T., et al. "Selective ligands for the $\mu$ , $\delta$ and $\kappa$ opiod receptors identified from a single mixture based tetrapeptide positional scanning combinatorial library", The Journal of Biological Chemistry (July, 1998), Vol. 278, No. 30, pages 18848-18856	1,2,4-10,13 12,16

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 09 November, 1999 (09.11.99)	Date of mailing of the international search report 24 November, 1999 (24.11.99)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05215

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Daniela Pinzani, et al. "Glycosyl derivatives of NK2 tachykinin receptor antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (1996), Vol. 6, No. 4, pages 367-372	1, 2, 4-10, 13 12, 16
X A	Kevin T. Chapman, et al. "Inhibition of matrix metalloproteinase by N-carboxyalkyl peptides", J. Med. Chem. (1993), Vol. 36, No. 26, pages 4293-4301	1, 2, 4-10, 13 12, 16

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/05215

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl\* C07K 5/078, A61K 38/06

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl\* C07K 5/078, A61K 38/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS(DIALOG), WPI(DIALOG), REGISTRY(STN), CA(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	WO, 99/9053, A1(中外製薬株式会社) 25.2月. 1999(25.02.99) & AU, 9886490, A	1, 3-11, 13-16 12
X A	JP, 10-182479, A(森永乳業株式会社) 7.7月. 1998(07.07.98) (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 7, 9-11, 13-15 12, 16
X A	WO, 97/889, A1(旭化成工業株式会社) 9.1月. 1997(09.01.97) & EP, 838472, A	1, 2, 4-10, 13 12, 16

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 09. 11. 99	国際調査報告の発送日 24.11.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 富永 みどり 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3488 4N 9152

C(続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 94/11018(BIOMEASURE INC) 26.5月.1994(26.05.94)	1, 3, 4-10, 13
A	& EP, 644772, A & JP, 7-503485	12, 16
X	Colette T., et al."Selective ligands for the $\mu$ , $\delta$ and $\kappa$ opioid receptors identified from a single mixture based tetrapeptide positional scanning combinatorial library", The Journal of Biological Chemistry(July, 1998), Vol. 278, No. 30, p. 18848-18856	1, 2, 4-10, 13
A	Daniela Pinzani, et al."Glycosyl derivatives of NK2 tachykinin receptor antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(1996), Vol. 6, No. 4, p. 367-372	12, 16
X	Kevin T. Chapman, et al."Inhibition of matrix metalloproteinase by N-carboxyalkyl peptides", J. Med. Chem. (1993), Vol. 36, No. 26, p. 4293-4301	1, 2, 4-10, 13
A		12, 16